

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



TESIS DOCTORAL

Análisis estructural en glaucoma de la infancia

Structural analysis in childhood glaucoma

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Lucía Perucho González

Directores

Julián García Feijóo
José María Martínez de la Casa
Carmen Méndez Hernández

Madrid, 2018

Análisis estructural en glaucoma de la infancia

Lucía Perucho González

Tesis Doctoral

Universidad Complutense de Madrid



Análisis estructural en glaucoma de la infancia

Lucía Perucho González

Tesis Doctoral

Universidad Complutense de Madrid

Directores

VºBº

Julián García Feijoó
Catedrático de Oftalmología

Jose María Martínez de la Casa
Profesor Titular de Oftalmología

Carmen Méndez Hernández
Profesora Asociada de Oftalmología

Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid



Julián García Feijoó, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como director y tutor,

José María Martínez de la Casa, Profesor Titular del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como tutor,

Carmen Méndez Hernández, Profesora Asociada del Departamento de Oftalmología, Otorrinolaringología y Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, como tutora,

CERTIFICAN

Que la presente memoria de Tesis titulada “**Análisis estructural en glaucoma de la infancia**” ha sido realizada bajo nuestra dirección por **Lucía Perucho González** desde el año 2012 en el Departamento de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid. Hacemos constar que la citada tesis reúne todos los requisitos necesarios para su defensa y aprobación.

Y, para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Madrid, a 12 de septiembre de dos mil dieciséis.

Julián García Feijoó
Catedrático de Oftalmología

José María Martínez de la Casa
Profesor Titular de Oftalmología

Carmen Dora Méndez Hernández
Profesora Asociada de Oftalmología

Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense, Madrid.



AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría manifestar mi agradecimiento a mi director de tesis el Profesor Julián García Feijoó por haber conseguido despertar en mí el interés por el tema del que versa la presente tesis.

Al margen de ser uno de los más prestigiosos en su campo a nivel teórico y práctico, la humanidad con la que trata a sus pacientes sigue siendo una de sus virtudes. Considero haber tenido a uno de los mejores maestros tanto en el ámbito académico como en el trato humano.

Gracias por la docencia en consulta y en quirófano, por la ayuda a nivel científico y por los consejos. Gracias por ser un ejemplo de trabajo bien hecho, incansable y excelente.

Gracias también por brindarme la oportunidad de ampliar mi conocimiento acerca del glaucoma infantil en Reino Unido y por favorecer que mi acogimiento allí fuese tan amable por las recomendaciones que me precedían.

Gracias por supuesto también al Profesor García Sánchez por haber sido el precursor de la excelencia que caracteriza al Hospital Clínico San Carlos en la atención del glaucoma de la infancia.

De John Brookes quien fue mi maestro durante mi estancia en Londres, transmitir una profunda admiración y agradecimiento por la paciencia y amabilidad de su persona. Es un magnífico profesional al cual tanto sus pacientes como la gente que le rodea adoran por el trato exquisito y su buen carácter. Gracias de nuevo por tus enseñanzas y por el acogimiento.

No puedo olvidar ni nombrar en tercera posición a mi hermano Juan quien ha apoyado en todo momento mi inmersión en los trabajos de investigación. Sin su constante ayuda y consejos no habría sido capaz no sólo de terminar sino de disfrutar con el trabajo científico. Su pasión por la ciencia y la investigación hacen que la investigación cobre sentido y resulte apasionante.

Gracias a ti también Gema por escucharme y ayudarme durante mi residencia. Creo que ya eres capaz de diagnosticar un glaucoma de la infancia y debatir sobre su manejo sin problema alguno.

No quiero olvidar dar gracias a mi hermano Felipe, no sólo por haber corregido minuciosamente la gramática y las expresiones de la presente tesis, sino por ser día a día un ejemplo a seguir de bondad.

Muchísimas gracias a Federico Sáenz Francés por su disposición, sus consejos y sus enseñanzas. Su ayuda durante los últimos meses de la residencia ha sido clave y definitorio. Admiro su gran conocimiento científico y clínico además de su gran valor humano y su gran compañerismo. Para mí, ha sido un tutor de mi tesis doctoral sin lugar a duda.

A Laura Morales Fernández por ser un ejemplo para mí de la que la constancia, el trabajo duro y el amor por lo que haces son la clave para alcanzar tus propósitos. Trabajar con ella es un verdadero placer.

A José María Martínez de la Casa, gran clínico e investigador y referente que todo residente desea tener cerca. Por su disposición en todo momento y su guía. Gracias por ser el motor de la investigación y docencia en el servicio.

A Carmen Méndez Hernández por sus consejos, ayuda y ánimos para lograr esta tesis doctoral. Gracias sin duda por la formación en el ámbito quirúrgico, clínico y científico.

A Cristina Fernández, miembro del Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Clínico San Carlos, por su inestimable ayuda en el análisis estadístico de este trabajo y su disponibilidad atenta.

A mis residentes mayores, por haber sido maestros desde el inicio. A mis residentes pequeños, por enseñarme con sus dudas y por motivarme con su sed de conocimiento. Han pasado de compañeros a amigos y es sin duda alguna lo mejor que me llevo de mi residencia.

A Teresa y Rubén, por su papel fundamental en el buen funcionamiento del departamento de glaucoma y en concreto de los glaucomas infantiles. Gracias por crear un ambiente familiar tanto para los pacientes como para nosotros. Gracias por vuestra infinita paciencia y buen humor.

Sin duda alguna muchas gracias a mi madre porque todo lo que he conseguido a cualquier nivel ha sido gracias a ella.

Gracias al resto de mi familia, todos ellos son mi gran apoyo y ejemplo.

Gracias a todos los adjuntos por despertar en mí el interés por la oftalmología, por enseñar y demostrar que se puede disfrutar con lo que se hace.

Y por supuesto, gracias a ti, Callejo, porque te quiero y por ser mi apoyo principal en todo.

ÍNDICE

ÍNDICE

I. RESUMEN	17
II. ABSTRACT	33
III. ABREVIATURAS	49
IV. ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS	53
V. APORTACIONES DE NUESTRO TRABAJO	57
VI. COMUNICACIONES EN CONGRESOS	61
VII. PUBLICACIONES	67
■ INTRODUCCIÓN	69
A- Glaucoma de la infancia	71
1. Tipos de glaucoma de la infancia	74
2. Genética	78
3. Embriología	83
4. Diagnóstico	91
5. Estado actual de las técnicas de diagnóstico estructural	102
6. Tratamiento	107
a) Cirugía	109
b) Tratamiento médico	117
7. Estado actual del tratamiento en glaucoma infantil	120

▪	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	125
▪	OBJETIVOS	129
▪	MATERIAL Y MÉTODOS	133
	1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	135
	2. PROTOCOLO EXPLORATORIO COMÚN	136
	3. CALENDARIO DE VISITAS	137
	4. TIPOS DE ESTUDIOS	138
	5. CONSENTIMIENTO INFORMADO	140
	6. DISPOSITIVOS EMPLEADOS	141
	7. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN	148
	8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	151
▪	RESULTADOS	155
▪	DISCUSIÓN	177
	1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	180
	2. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS	201
	3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	203
▪	CONCLUSIONES	211
▪	ANEXOS	215
▪	BIBLIOGRAFÍA	227

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El glaucoma infantil (GI) está causado por una presión intraocular (PIO) elevada. Es clasificado como primario cuando hay una anomalía del desarrollo del ángulo aislada, y como secundario cuando la obstrucción del drenaje es causada por alguna otra causa ocular o sistémica.¹ El glaucoma congénito primario (GCP) es el más frecuente^{2,3} y entre los secundarios la anomalía de Axenfeld-Reiger, anomalía de Peters, uveitis, afaquia, aniridia, y el síndrome de Sturge-Weber son los más frecuentes.

La evaluación de un niño con glaucoma o sospecha de glaucoma requiere un examen en consulta o de una exploración bajo anestesia (EBA) en función de la edad y de su capacidad de colaboración.

La medida de la PIO en niños puede estar influida por muchos factores como: el tipo de tonómetro, colaboración, movimientos oculares, anestesia, intubación, uso de espéculo y la propia córnea [edema, opacidades, propiedades biomecánicas y espesor corneal central (ECC)]. Por ello, lo correcto es basarse para el diagnóstico en todos los hallazgos clínicos y no únicamente en una PIO elevada.

El examen de la cabeza del nervio óptico con oftalmoscopio directo o mediante fotografías sigue siendo el estándar, y en muchos casos, la única técnica disponible para el diagnóstico de daño del nervio óptico relacionado con el glaucoma en los niños, ya que los campos visuales en los niños pequeños suelen ser poco fiables.

El presente estudio ha sido diseñado con el objetivo de evaluar el uso de nuevos dispositivos de exploración en sujetos con GI.

OBJETIVOS

- 1.- Analizar las diferencias en histéresis corneal (CH) y factor de resistencia corneal (CRF) medidos con el analizador de respuesta ocular (ORA) en sujetos con GCP frente a controles sanos y comparar de las medidas de PIO proporcionadas por ORA frente a la tonometría de aplanación Perkins.
- 2.- Medir y comparar del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en sujetos con GI frente a un grupo control empleando la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT).
- 3.- Determinar la capacidad de discriminación de la medida de la cantidad de hemoglobina papilar (ONH Hb) usando el programa Laguna ONhE entre sujetos con GI frente a sanos.
- 4.- Estudiar las características topográficas corneales proporcionadas por Pentacam de sujetos diagnosticados de GI y analizar la correlación entre el espesor corneal central (ECC) obtenidos con Pentacam y los valores de CH medidos con ORA.
- 5- Determinar la capacidad de discriminación entre sujetos con GCP y sanos de parámetros corneales morfométricos y biomecánicos y elaborar un modelo de regresión binaria logístico multivariantes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñaron cinco estudios diferentes, todos ellos unicéntricos, transversales y de evaluación clínica.

- **ESTUDIO I:** Medida de parámetros biomecánicos y PIO mediante analizador de respuesta ocular (ORA) y medida de PIO por tonometría de aplanación tipo Perkins en un grupo de pacientes con GCP y un grupo control. Estudio transversal realizado en 118 ojos de 78 pacientes con diagnóstico de GCP y en 103 ojos de sujetos control.
- **ESTUDIO II:** Análisis y comparación de las medidas de grosor de CFNR con OCT de dominio espectral (SD-OCT) en 59 ojos de 59 pacientes con GCP frente a los valores recogidos de 87 ojos de 87 sujetos control.
- **ESTUDIO III:** Evaluación de la capacidad discriminativa de Laguna ONhE entre sujetos sanos y sujetos con diagnóstico de GI mediante la cuantificación de la cantidad de hemoglobina papilar analizada sobre retinografías de fondo de ojo en 28 ojos de pacientes con GI y 28 ojos de controles.
- **ESTUDIO IV:** Análisis mediante la elaboración de dos modelos de regresión lineal de la relación entre CH medida por ORA y espesor corneal central (ECC) determinado con Pentacam realizado en 94 ojos de 55 pacientes con diagnóstico de GI y en 66 ojos de 34 sujetos control.

- **ESTUDIO V:** Evaluación de la capacidad de discriminación mediante un modelo de regresión logística multivariable usando parámetros corneales morfométricos proporcionados por Pentacam y biomecánicos obtenidos con ORA realizado a partir del análisis de 94 ojos de sujetos con GCP y de 66 ojos de controles. Se calcularon además la sensibilidad y especificidad a lo largo del área bajo la curva (AUC) de las curvas ROC.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos en los cinco estudios se resumen en las siguientes tablas.

- **ESTUDIO I:**

Tabla 1. Resultados de la PIOcc, PIOg, Histeresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) medido con Ocular Response Analyzer (ORA) y medias de PIO proporcionadas por tonómetro Perkins en los grupos control y de GCP.

Parámetro	GCP (Media \pm DE)	Controles (Media \pm DE)	p*
Edad	19.18 \pm 11.45	18.07 \pm 11.34	0.471
PIOcc	20.92 \pm 5.83	14.33 \pm 2.92	<0.001
PIOg	18.87 \pm 6.67	14.77 \pm 3.00	<0.001
CH	8.51 \pm 2.26	11.37 \pm 1.61	<0.001
CRF	9.85 \pm 3.03	11.02 \pm 1.74	0.001
PIO Perkins	18.32 \pm 5.13	13.74 \pm 2.42	<0.001

DE, desviación estándar; GCP, glaucoma congénito primario; Perkins, version portátil del tonómetro de aplanación tipo Goldman; PIOcc, presión intraocular corneal compensada; PIOg, presión intraocular correlacionada con Goldman.

P*<0.001 estadísticamente significativo.

Tabla 2. Coeficientes de correlación de Pearson entre los parámetros proporcionados por ORA, la PIO medida con Perkins y edad.

Parámetros	Grupo	Correlación Pearson	P*
CH y edad	GCP	-0.11	0.21
	Control	-0.26	0.008
Perkins y PIOcc	GCP	0.87	<0.0001
	Control	0.70	<0.0001
Perkins y PIOg	GCP	0.78	<0.0001
	Control	0.65	<0.0001

P*<0.01 bilateral se considera estadísticamente significativo. GCP, glaucoma congénito primario; Perkins, version portátil del tonómetro de aplanación tipo Goldman; PIOcc, presión intraocular corneal compensada; PIOg, presión intraocular correlacionada con Goldman.

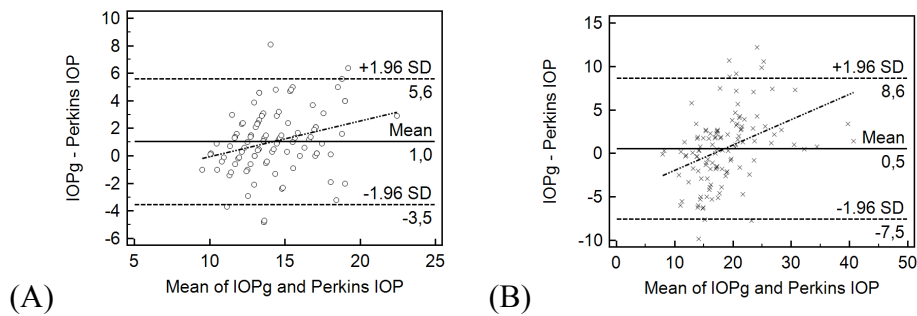


Figura 1. Gráficas de Bland-Altman de concordancia entre PIOg proporcionado por ORA y PIO medida con Perkins en el grupo control (A) y en el grupo de glaucoma congénito primario (B). Representación gráfica de las diferencias entre ambas mediciones frente a su media. Las líneas punteadas representan el límite del intervalo de confianza del 95% de concordancia entre ambas medidas. ORA= Ocular Response Analyzer; PIOg= Presión Intraocular correlacionada con Goldman.

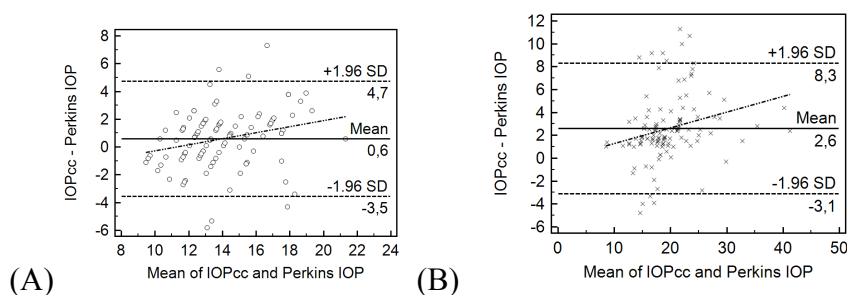


Figura 2. Gráficas de Bland-Altman de concordancia entre PIOcc proporcionado por ORA y PIO medida con Perkins en el grupo control (A) y en el grupo de glaucoma congénito primario (B). Representación gráfica de las diferencias entre ambas mediciones frente a su media. Las líneas punteadas representan el límite del intervalo de confianza del 95% de concordancia entre ambas medidas. ORA= Ocular Response Analyzer; PIOcc= Presión Intraocular corneal compensada.

▪ ESTUDIO II:

Tabla 3. Valor medio del grosor de CFNR global y por sectores en los grupos control y de GCP.

Parámetros de SD-OCT Grosor (en micras)	Grupo control (Media± DE)	Grupo GCP (Media± DE)	Sig.
CFNR-Global	102.20±10.54	76.83±23.43	<0.0001
CFNR-Temporal	72.70±12.17	61.66±19.45	0.001
CFNR-Temporal-Superior	136.83±19.49	97.85±35.01	<0.0001
CFNR-Temporal-Inferior	148.09±23.91	114.25±45.65	<0.0001
CFNR-Nasal	77.43±18.72	57.63±23.37	0.015
CFNR-Nasal-Superior	111±24.14	76.73±32.43	0.005
CFNR-Nasal-Inferior	121.21±27.63	87.34±33.99	0.009

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; DE: desviación estándar; GCP: glaucoma congénito primario; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

Tabla 4. Resultados de la capacidad diagnóstica de cada variable determinada mediante el cálculo del AUC.

Parámetros de OCT grosor (en micras)	AUC
CFNR-Global	0.831
CFNR-Temporal	0.666
CFNR-Temporal-Superior	0.811
CFNR-Temporal-Inferior	0.753
CFNR-Nasal	0.721
CFNR-Nasal-Superior	0.770
CFNR-Nasal-Inferior	0.748

AUC: del ingles area under the curve; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica.

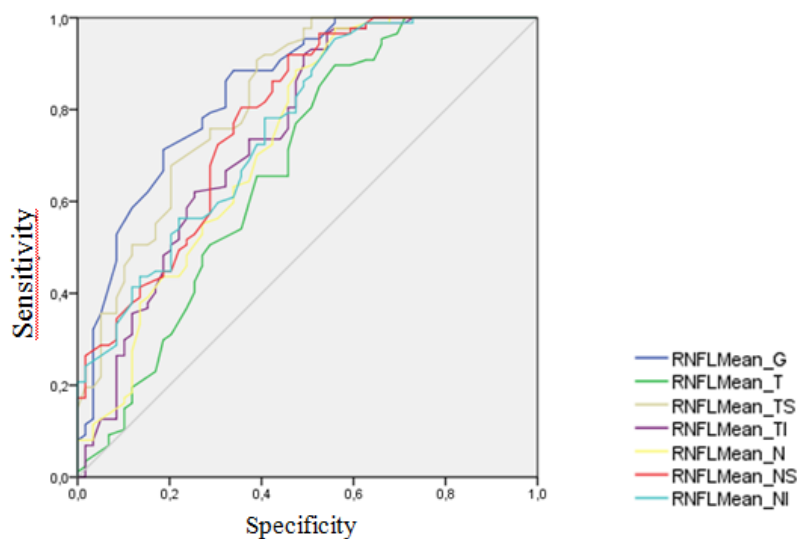


Figura 3. Curvas ROC para las variables que muestran la mejor capacidad discriminante entre los dos grupos de sujetos; AUC: 0,831 CFNR global, 0,666 CFNR temporal, 0,811 CFNR temporal superior, 0,753 CFNR temporal inferior, nasal 0,721 CFNR, nasal 0,770 CFNR superior y 0,748 CFNR nasal inferior.

▪ ESTUDIO III:

Tabla 5. Valores y la diferencia de medias de ONH Hb global, ONH 8-20 Hb, C/D, y GDF en ambos grupos.

	Grupo de GI	Grupo control	Diferencia de medias	IC 95%		[§] P
				Límite inferior	Límite superior	
*ONH Hb (%)	57.75;(11.24)	58.14;(7.16)	-0.39	-2.99	2.22	0.77
*ONH Hb 8-20 (%)	59.96; (13.07)	64.62; (7.52)	-4.66	-7.6	-1.72	0.002
†GDF	-4 (-30;20)	6 (-2;19)	2.00	-32.00	1.00	0.001
*C/D	0.61;(0.17)	0.51;(0.09)	0.09	0.05	0.13	<0.001

* Valores expresados como media; desviación estándar (DE); † Valores expresados como mediana (Percentil 25; percentil 75); §Diferencia significativa (p<0.05). GI: glaucoma de la infancia; IC: intervalo de confianza.

Tabla 6. Coeficientes de regresión B, IC95% y significación estadística del análisis de regresión múltiple en el grupo de GI.

	ONH Hb (%)			
	Coeficiente de regresión B	IC 95% del coeficiente de regresión B		*P
		Inferior limit	Superior limit	
Edad (años)	-0.231	-0.692	0.23	0.317
Edad al diagnóstico (meses)	-0.124	-0.306	0.058	0.176
Número de cirugías	-1.424	-4.106	1.259	0.289
Número de tratamientos tópicos	-0.736	-4.336	2.865	0.681

*Significación estadística (p<0.05).GI: glaucoma de la infancia; IC: intervalo de confianza.

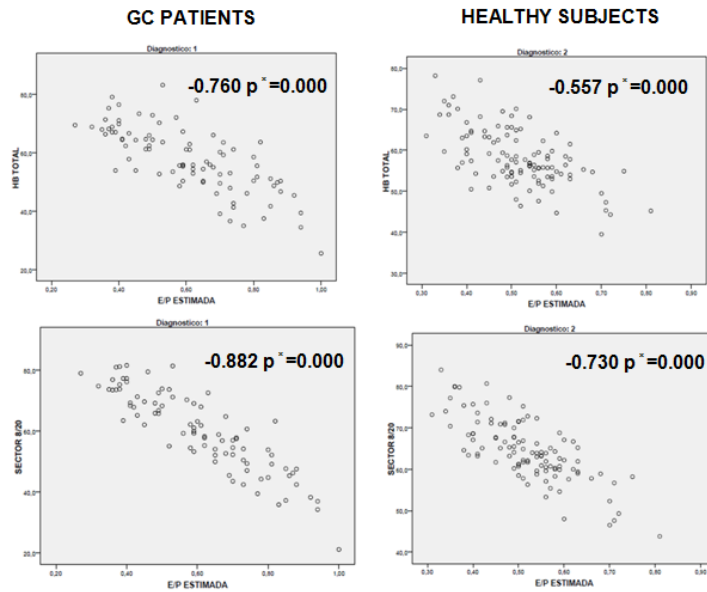


Figura 4. Gráficas de Bland-Altman en el grupo de GI (columna izquierda) y en el grupo control (columna derecha).

Tabla 7. Valores de COV y de ICC para todos los parámetros calculados con Laguna ONhE.

	Ojos de GI			Ojos de controles		*p
	COV	CCI	p	COV	CCI	
ONH Hb (%)	29.8	0.829	0.006	5.6	0.883	0.002
ONH Hb S8&20 (%)	30.1	0.661	0.039	5.2	0.900	0.001
C/D	19.2	0.865	0.003	14.1	0.735	0.020

GI: glaucoma de la infancia; COV: coeficiente de variación (%); CCI: coeficiente de correlación intraclase.

*Diferencia significativa ($p < 0.05$).

ESTUDIO IV:

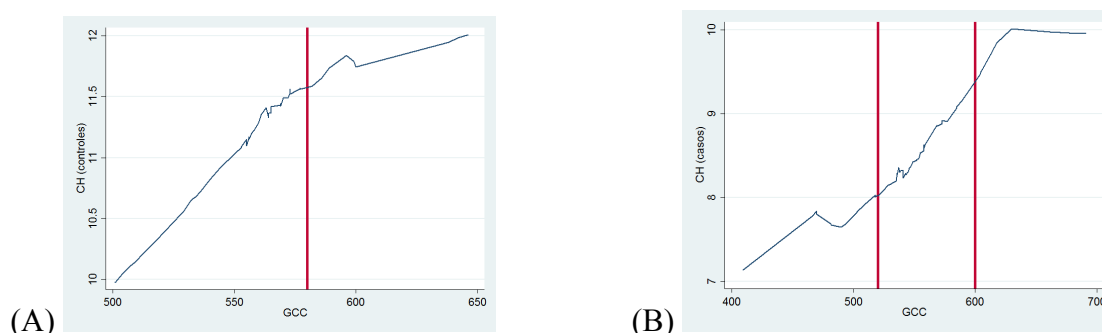


Figura 5. Relación lineal homogénea entre el ECC y la CH en el grupo control ($B=0.03$; CI 95%: 0.013-0.062) que se interrumpe a partir de valores por encima de $580\mu\text{m}$ (A). La relación en el grupo de GI sólo fue lineal y homogénea entre valores de ECC de $520\mu\text{m}$ a $610\mu\text{m}$ ($B=0.013$; CI 95%: 0.005-0.023). No se encontró relación por debajo de valores de $520\mu\text{m}$ (B).

ESTUDIO V:

Tabla 8. Variables oculares morfométricas en los grupos de glaucoma congénito primario (GCP) y en el grupo control.

Variable	Ojos GCP (n=94)	Ojos control (n=66)	*p
Elevación ant. ápex (EAA)	2.88±3.73	2.44±4.65	0.300
Elevación ant. central (EAC)	2.42±1.98	2.49±2.05	0.127
Elevación ant. máx (EAM)	9.00±8.79	3.25±2.26	<0.001
Elevación post. ápex (EPA)	3.19±11.89	0.90±2.95	0.039
Elevación post. central (EPC)	2.81±15.05	1.07±3.15	0.057
Elevación post máx. (EPM)	30.83±28.21	7.58±8.59	<0.001
Volumen cámara ant. (VCA)	267.19±64.82	194.20± 34.98	<0.001
Profundidad cámara ant. (PCA)	3.69± 0.64	3.14±0.29	<0.001
Espesor corneal central (ECC)	551.23±41.48	561.22±32.11	0.961
Histéresis corneal (CH)	8.55±2.09	11.19±1.44	<0.001
Factor resistencia corneal (FRC)	9.95±2.83	10.77±1.36	0.027
PIO corneal comp. (PIOcc)	20.97±6.43	14.36±3.04	<0.001
PIO correl. Goldman (PIOg)	18.97±6.94	14.59±2.68	<0.001
PIO Perkins	17.02±3.82	13.93±2.47	<0.001

PIO, presión intraocular.

*Diferencia significativa ($p<0.05$).

Tabla 9. Variables con capacidad discriminativa significativa.

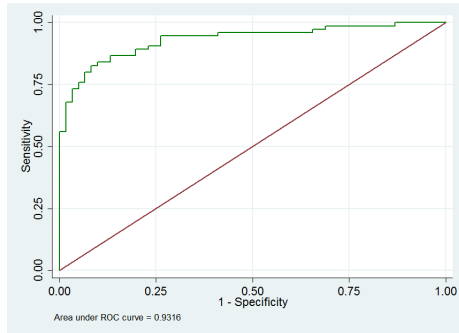
	OR ajustado (95% IC)
Histéresis corneal (CH)	0.27 (0.15-0.46)
Factor resistencia corneal (FRC)	2.13 (1.33-3.40)
Elevación posterior máxima (EPM)	1.06 (1.01-1.12)
Elevación anterior máxima (EAM)	1.35 (1.10-1.66)

IC, intervalo de confianza; OR: odds ratio

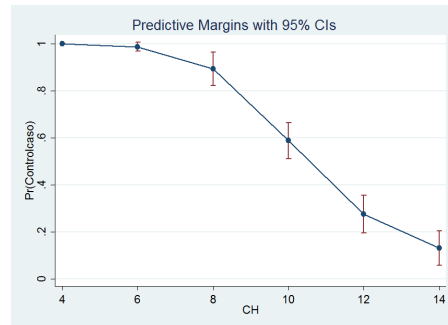
Tabla 10. Probabilidad de glaucoma congénito primario (GCP) para distintos rangos de valores del predictor principal: histéresis corneal (CH).

Rango de valor de CH	OR ajustado (95%IC) Probabilidad GCP
4	0.998 (0.996-1)
6	0.986 (0.967-1)
8	0.893 (0.822-0.964)
10	0.587 (0.511-0.663)
12	0.275 (0.195-0.356)
14	0.131 (0.571-0.204)

IC, intervalo de confianza; OR: odds ratio



(A)



(B)

Figura 6.

(A) El mejor modelo para discriminar entre casos y controles para un punto de corte del 50% presenta una sensibilidad de 86.67%, una especificidad de 86.89% y un área bajo la curva de la curva ROC de 93.16% (95% IC: 88.97-97.35).

(B) Representación de la probabilidad de glaucoma congénito primario para un rango de valores del predictor principal, la histéresis corneal.

CONCLUSIONES

1. Se ha observado un descenso de la histéresis corneal y en el factor de resistencia corneal en pacientes con glaucoma congénito primario en comparación con sujetos control.
2. Se ha encontrado una disminución en los valores de grosor en la capa de fibras nerviosas de la retina medidos con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en todos los cuadrantes a excepción de en el sector nasal en niños con diagnóstico de glaucoma congénito primario con respecto a sujetos sanos de la misma edad. Por ello, la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral podría ser una herramienta prometedora en la evaluación de estos niños en los que los campos visuales son poco fiables.
3. Tanto la estimación de la excavación del nervio óptico como el factor discriminante de glaucoma proporcionado por el programa Laguna ONhE mostró diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con diagnóstico de glaucoma infantil y los controles sanos. La cantidad de hemoglobina mostró una reducción en el grupo de glaucomas significativa con respecto a los sanos en más de la mitad de los 24 sectores en los que el programa divide la papila. Por ello, al precisar únicamente de una retinografía Laguna ONhE podría resultar una herramienta de ayuda en la evaluación de niños con glaucoma.

4. Encontramos diferencias en la relación entre el grosor corneal central y la histéresis corneal en ambos grupos de estudio. En los controles la relación resultó lineal hasta grosores de 580 micras. Sin embargo, no se encontró esta relación lineal en el grupo de sujetos con glaucoma congénito primario (para valores inferiores a 520 μm).

5. El conjunto de parámetros corneales formado por la histéresis corneal, el factor de resistencia corneal, la elevación corneal posterior máxima, la elevación corneal anterior máxima y el grosor corneal central son capaces de discernir entre sujetos con glaucoma congénito primario y sujetos sanos. Este hecho pone en evidencia que existen diferencias estructurales y de biomecánica corneal entre estos grupos.

ABSTRACT

ABSTRACT

INTRODUCTION

Childhood glaucoma (CG) is intraocular pressure (IOP) related damage to the eye. It is classified as primary when there is an isolated angle anomaly, and as secondary, when drainage obstruction is caused by some other ocular or systemic cause.¹ Primary congenital glaucoma (GCP) is the most frequent between ^{2,3} and Axenfeld-Reiger, Peters anomaly, uveitis, aphakia, aniridia, and Sturge-Weber syndrome are the most common secondary causes for CG.

The evaluation of a child with glaucoma or suspected glaucoma requires examination in either the clinic or under anesthesia depending on the child's age and ability to cooperate.

Intraocular pressure measurement in infancy and early childhood can be influenced by many factors such as the type of tonometer, cooperation, eye movements, anesthesia, intubation, use of speculum and the cornea itself [edema, opacities, biomechanical properties and central corneal thickness (CCT)]. Therefore, it is correct to base the diagnosis in all clinical findings and not only in an elevated IOP.

The examination of the optic nerve head with direct ophthalmoscope or through photographs remains the gold standard, and in many cases the only available technique for the diagnosis of optic nerve damage associated with glaucoma in children, because the visual fields in young children are often unreliable.

The present study was designed with the objective of evaluating the use of new scanning devices in patients with CG.

OBJECTIVES

1. To measure the differences in corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) in primary congenital glaucoma (PCG) and in control subjects using ocular response analyser (ORA) and also to compare intraocular pressure (IOP) measurements given by ORA against IOP given by Perkins tonometer, a handheld version of Goldman applanation tonometer (GAT), to determine correlation.
2. To measure and compare the retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness in subjects with CG versus a control group using spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT).
3. Determine the ability to discriminate between CG subjects and healthy controls using the amount of optic nerve head hemoglobin (Hb ONH) measurements provided by the Laguna ONhE program.
- 4.- To study the topography of the cornea provided by Pentacam in CG patients and controls and to compare the correlation between central corneal thickness (CCT) obtained with Pentacam and corneal hysteresis (CH) values measured with ORA in both groups.
- 5- Determine the ability to discriminate between subjects with PCG and healthy controls using corneal morphometric and biomechanical parameters developing a multivariate binary logistic model.

MATERIAL AND METHOD

Five different studies, all single-center and clinical evaluation were designed.

- **STUDY I:** Case-control study in which ocular response analyser (ORA) was used to record corneal hysteresis and IOP measurements from both eyes of 118 eyes of 78 patients diagnosed with GCP and 103 eyes of 53 controls. Perkins IOP measurements were obtained as well in all the subjects.
- **STUDY II:** Case-control comparative study of RNFL thickness measurements with spectral domain OCT (SD-OCT) obtained in 59 eyes of 59 patients with GCP against the values collected from 87 eyes of 87 controls.
- **STUDY III:** Case-control study in which the hemoglobin amount of optic disc was measured by Laguna ONhE using a retinography of one eye of 28 CG patients and 28 eyes of controls.
- **STUDY IV:** Analysis of the relationship between CH measured by ORA and CCT determined Pentacam by developing two models of linear regression performed in 94 eyes of 55 patients with CG and in 66 eyes of 34 controls.
- **STUDY V:** Case-control study in which morphometric parameters provided by Pentacam and biomechanics parameters obtained with ORA were evaluated in one eye of 94 PCG patients and 66 controls. A multivariate binary logistic model with the variables described was performed and the sensitivity and specificity throughout the area under the curve (AUC) of the ROC curves were also calculated.

RESULTS

The results obtained in the 5 studies are summarized in the following tables.

▪ STUDY I:

Table 1. Results of IOPcc, IOPg, corneal hysteresis (CH) and corneal resistance factor (CRF) measured by ocular response analyzer (ORA) and mean IOP measured by Perkins tonometer in PCG and control groups.

Parameter	PCG (<i>Mean ±SD</i>)	Controls (<i>Mean ±SD</i>)	p*
Age	19.18±11.45	18.07±11.34	0.471
PIOcc	20.92±5.83	14.33±2.92	<0.001
PIOg	18.87±6.67	14.77±3.00	<0.001
CH	8.51±2.26	11.37±1.61	<0.001
CRF	9.85±3.03	11.02±1.74	0.001
PIO Perkins	18.32±5.13	13.74±2.42	<0.001

IOPcc, corneal compensated intraocular pressure; IOPg, goldmann–correlated intraocular pressure; PCG, primary congenital glaucoma; Perkins, a handheld version of goldmann applanation tonometer (GAT) SD, standard deviation.

* p < 0.05 considered statistically significant.

Table 2. Correlations between ORA parameters, Perkins IOP and age using the Pearson correlation coefficient.

Parameters	Group	Pearson correlation	P*
CH and age	PCG	-0.11	0.21
	Control	-0.26	0.008
Perkins and PIOcc	PCG	0.87	<0.001
	Control	0.70	<0.001
Perkins and PIOg	PCG	0.78	<0.001
	Control	0.65	<0.001

IOPcc, corneal compensated intraocular pressure; IOPg, goldmann–correlated intraocular pressure; PCG, primary congenital glaucoma; Perkins, a handheld version of goldmann applanation tonometer (GAT).

*p < 0.01 bilaterally considered statistically significant.

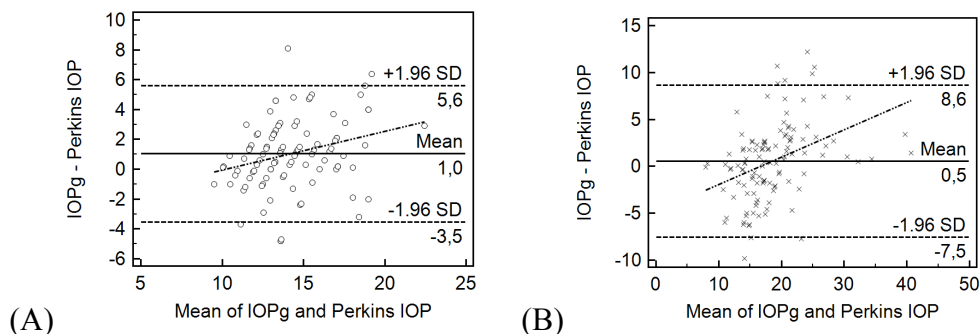


Figure 1. Bland–Altman plot of the agreement between ORA IOPg and Perkins IOP in control group (A) and in primary congenital glaucoma group (B). The difference between the measurements is plotted against the average of the measurements. Dotted lines represent 95% limits of agreement. ORA = ocular response analyser; IOPg = Goldman-correlated intraocular pressure.

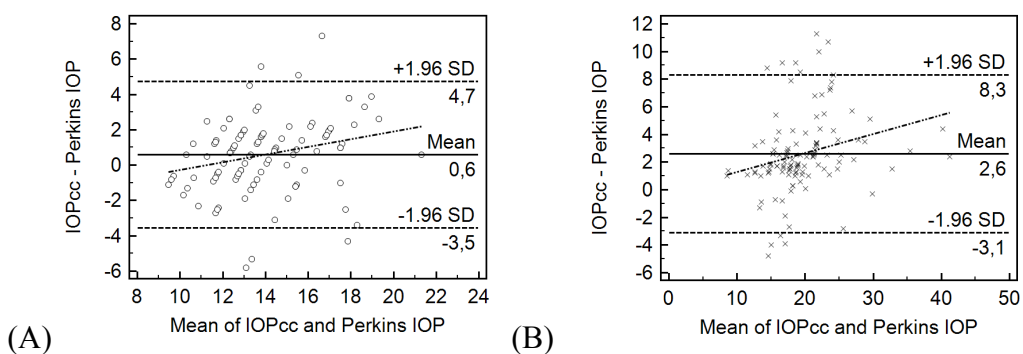


Figure 2. Bland–Altman plot of the agreement between ORA IOPcc and Perkins IOP in control group (A) and in primary congenital glaucoma group (B). The difference between the measurements is plotted against the average of the measurements. Dotted lines represent 95% limits of agreement. ORA = ocular response analyser; IOPg = Goldman-correlated intraocular pressure.

▪ **STUDY II:**

Table 3. Mean values of sectorial RNFL thickness in control group and PCG group.

OCT Parameter Thickness (in microns)	Control group (Mean± SD)	PCG group (Mean± SD)	* p
RNFL-Global	102.20±10.54	76.83±23.43	<0.001
RNFL-Temporal	72.70±12.17	61.66±19.45	0.001
RNFL-Temporal-Superior	136.83±19.49	97.85±35.01	<0.001
RNFL-Temporal-Inferior	148.09±23.91	114.25±45.65	<0.001
RNFL-Nasal	77.43±18.72	57.63±23.37	0.015
RNFL-Nasal-Superior	111.29±24.14	76.73±32.43	0.005
RNFL-Nasal-Inferior	121.21±27.63	87.34±33.99	0.009

OCT: optical coherence tomography; PCG: primary congenital glaucoma; RNFL: retinal nerve fiber layer; SD: standard deviation.

* Statistically significant (p<0.05).

Table 4. Results of diagnostic capacity of each variable determined by calculating AUC.

OCT Parameter Thickness (in microns)	AUC
RNFL-Global	0.831
RNFL-Temporal	0.666
RNFL-Temporal-Superior	0.811
RNFL-Temporal-Inferior	0.753
RNFL-Nasal	0.721
RNFL-Nasal-Superior	0.770
RNFL-Nasal-Inferior	0.748

AUC: area under the curve; OCT: optical coherence tomography; RNFL: retinal nerve fiber layer.

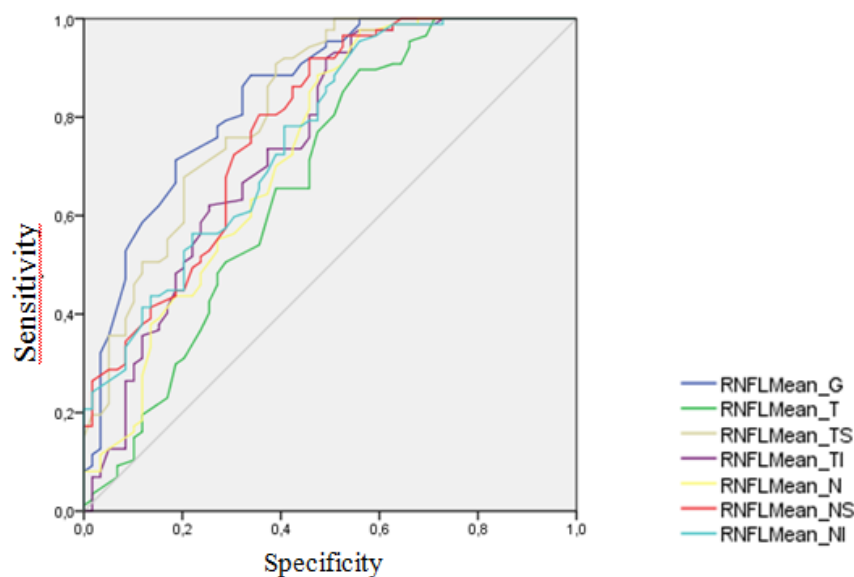


Figure 3. Receiver operating characteristic curves for the variables showing the best discriminant capacity between the two subject groups; AUC:0.831 RNFL global, 0.666 RNFL temporal, 0.811 RNFL temporal superior, 0.753 RNFL temporal inferior, 0.721 RNFL nasal, 0.770 RNFL nasal superior, and 0.748 RNFL nasal inferior.

STUDY III:

Table 5. Values and difference of global ONH Hb, ONH 8-20 Hb, CDR, and GDF.

Parameters	CG group	Control group	Difference of means	CI 95%	*p
ONH Hb (%) (Mean± SD)	57.75± 11.24	58.14± 7.16	-0.39	-2.99 to 2.22	0.77
ONH Hb 8-20 (%) (Mean± SD)	59.96± 13.07	64.62± 7.52	-4.66	-7.6 to -1.72	0.002
GDF (Median; IQR)	-4 ; -30 to 20	6 (-2 to 19)	2.00	-32.00 to 1.00	0.001
CDR (Mean± SD)	0.61± 0.17	0.51± 0.09	0.09	0.05 to 0.13	<0.0001

CDR estimated vertical cup-disc-ratio; CI, confidence interval; CG, childhood glaucoma; GDF, glaucoma discriminant function; IQR, interquartile range; ONH Hb, optic nerve head hemoglobin; SD, standard deviation. and.

* p < 0.05 considered statistically significant.

Table 6. Regression Coefficient B, CI 95% and statistical significance of multiple regression analysis in the CG group.

	ONH Hb (%)			
	Regression Coefficient B	CI 95% of regression coefficient B		*P
		Inferior limit	Superior limit	
Age (years)	-0.231	-0.692	0.23	0.317
Age at the diagnosis (months)	-0.124	-0.306	0.058	0.176
Nº of surgeries	-1.424	-4.106	1.259	0.289
Nº topic treatments	-0.736	-4.336	2.865	0.681

* $p < 0.05$ considered statistically significant. CG: childhood glaucoma ; CI: confidence interval; ONH Hb, optic nerve head hemoglobin.

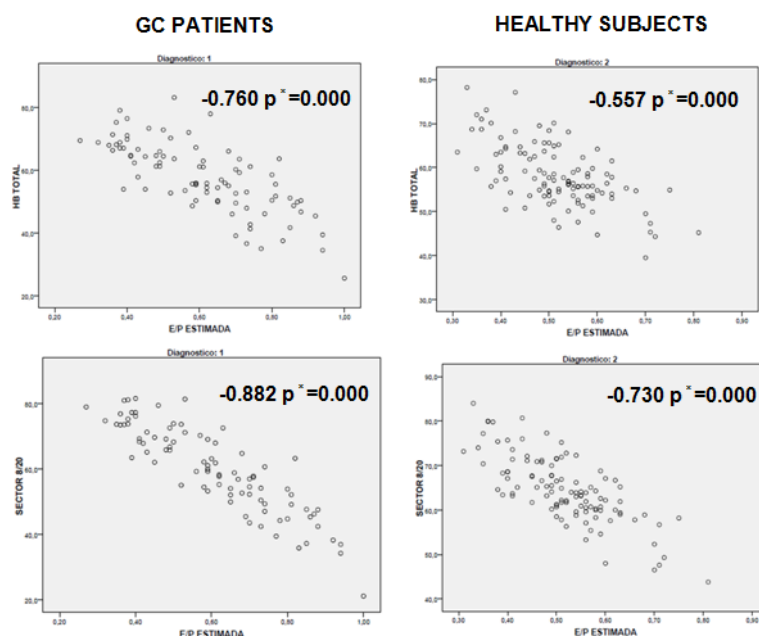


Figure 4. Bland-Altman graphics in childhood glaucoma group (left column) and in control group (right column).

Table 7. COV and ICC values for all parameters calculated by Laguna ONhE.

	CG eyes			Control eyes		*p
	COV	ICC	p	COV	ICC	
ONH Hb (%)	29.8	0.829	0.006	5.6	0.883	0.002
ONH Hb S8&20 (%)	30.1	0.661	0.039	5.2	0.900	0.001
C/D	19.2	0.865	0.003	14.1	0.735	0.020

* p < 0.05 considered statistically significant. CG: childhood glaucoma; COV: coefficient of variation (%); ICC: intraclass correlation coefficient; ONH Hb, optic nerve head hemoglobin.

STUDY IV:

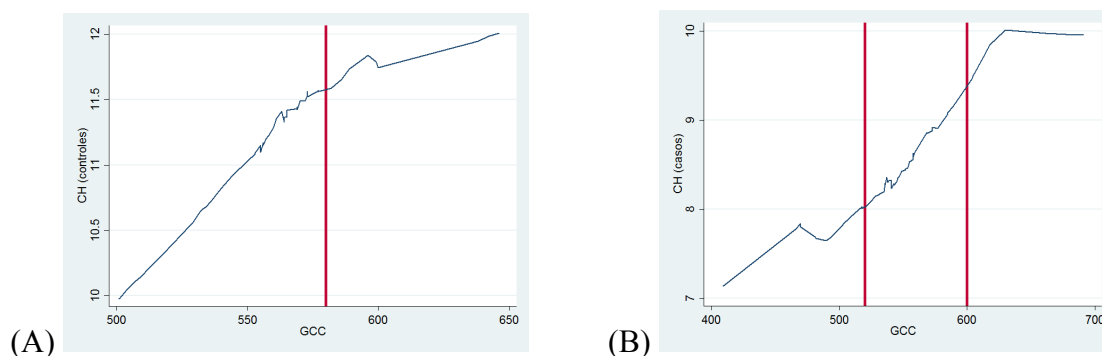


Figure 5. Homogeneous linear relationship between CH and CCT in the control group ($B=0.03$; CI 95%: 0.013-0.062) that is interrupted from CCT values above 580 μm (A). Homogeneous linear relationship between 520 and 610 μm ($B=0.013$; CI 95%: 0.005-0.023) and no relationship from CCT values below 520 μm between the same parameters in CG patients (B).

▪ **STUDY V:**

Table 8. Ocular morphometric variables in primary congenital glaucoma (PCG) and control groups.

Variable	PCG eyes (n=94)	Control eyes (n=66)	p value*
Anterior Apex Elevation (AAE)	2.88±3.73	2.44±4.65	0.300
Anterior Central Elevation (ACE)	2.42±1.98	2.49±2.05	0.127
Anterior Max. Elevation (AME)	9.00±8.79	3.25±2.26	< 0.001
Posterior Apex Elevation (PAE)	3.19±11.89	0.90±2.95	0.039
Posterior Central Elevation (PCE)	2.81±15.05	1.07±3.15	0.057
Posterior Max. Elevation (PME)	30.83±28.21	7.58±8.59	< 0.001
Anterior Chamber Volume (ACV)	267.19±64.82	194.20± 34.98	< 0.001
Anterior Chamber Depth (ACD)	3.69± 0.64	3.14±0.29	< 0.001
Corneal Central Thickness (CCT)	551.23±41.48	561.22±32.11	0.961
Corneal Hysteresis (CH)	8.55±2.09	11.19±1.44	< 0.001
Corneal Resistance Factor (CRF)	9.95±2.83	10.77±1.36	0.027
Corneal Compensated IOP (IOPcc)	20.97±6.43	14.36±3.04	< 0.001
Goldman Correlated IOP (IOPg)	18.97±6.94	14.59±2.68	< 0.001
Perkins IOP	17.02±3.82	13.93±2.47	< 0.001

IOP: intraocular pressure.

*Statistically significant (p<0.05)

Table 9. Variables which exhibit a significant discriminating capacity.

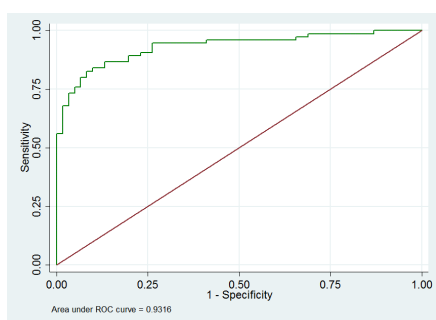
	Adjusted OR (95% CI)
Corneal hysteresis (CH)	0.27 (0.15-0.46)
Corneal resistance factor (CRF)	2.13 (1.33-3.40)
Posterior maximun elevation (PME)	1.06 (1.01-1.12)
Anterior maximun elevation (AME)	1.35 (1.10-1.66)

CI: confidence interval; OR: odds ratio

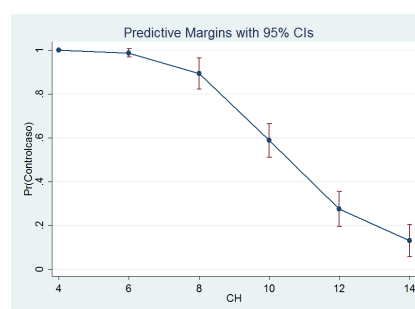
Table 10. Primary congenital glaucoma (PCG) probability for a range of values of the main predictor: corneal hysteresis (CH).

Range value of CH	Adjusted OR (95%CI) PCG probability
4	0.998 (0.996-1)
6	0.986 (0.967-1)
8	0.893 (0.822-0.964)
10	0.587 (0.511-0.663)
12	0.275 (0.195-0.356)
14	0.131 (0.0571-0.204)

CI: confidence interval; OR: odds ratio



(A)



(B)

Figure 6.

(A) The best model to discriminate between cases and controls for a cut-point of 50%, presents a sensitivity of 86.67%, a specificity of 86.89% and an AUC of the ROC curve of 93.16% (95% CI: 88.97-97.35).

(B) Primary congenital glaucoma probability for a range of values of the main predictor, corneal hysteresis (CH).

CONCLUSIONS

1. We observed a decrease in the corneal hysteresis and corneal resistance factor in patients with primary congenital glaucoma compared to control subjects.

2. We found a decrease in retinal nerve fiber layer thickness values measured by spectral domain optical coherence tomography in all quadrants with the exception of nasal quadrant in children diagnosed with primary congenital glaucoma compared to healthy subjects of the same age. Therefore, spectral domain optical coherence tomography could be a promising tool in the evaluation of children in whom the visual fields are unreliable.

3. Both the estimation of the excavation of the optic nerve and glaucoma discriminant factor provided by the Laguna ONhE program showed significant differences between subjects with childhood glaucoma and controls. The amount of hemoglobin was reduced in the glaucoma group compared to the amount found in controls in almost every of the 24 sectors in which the program divides the papilla. Therefore, Laguna onhe could be a helpful tool in the evaluation of children with glaucoma.

4. We found differences in the relationship between central corneal thickness and corneal hysteresis in both study groups. In controls the relationship was linear up to 580 microns thickness. However, this linear relationship was not found in primary congenital glaucoma group for less than 520 microns values.

5. The set of corneal parameters consisting of hysteresis, resistance factor, maximum posterior elevation, maximum anterior elevation and central thickness are able to distinguish between patients with primary congenital glaucoma and controls. This fact shows that there are structural and corneal biomechanical differences between these groups.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AV	Agudeza Visual
AUC	del inglés Area Under the Curve
BMC	Biomicroscopía
BMU	Biomicroscopía Ultrasónica
CA	Cámara Anterior
CC	Cuerpo Ciliar
CCI	Coeficientes de Correlación Intracase
CCT	acrónimo del inglés <i>Central Corneal Thickness</i>
CE HCSC	Comité de Ética Hospital Clínico San Carlos
CH	acrónimo del inglés <i>Corneal Hysteresis</i>
CI	Consentimiento Informado
CON	Cabeza del Nervio Óptico
COR	Características Operativas para el Receptor
COV	Coeficiente de Variación
CRF	Factor de Resistencia Corneal
CTTM	Trabeculotomía-Trabeculectomía Combinada con Mitomicina C
CYP1B1	Citocromo P450 1B1
CV	Campo Visual
DE	Desviación Estándar
DSA	Disgénesis del Segmento Anterior
EBA	Exploración Bajo Anestesia
ECC	Espesor Corneal Central
FOX	acrónimo del inglés <i>Forkhead Box</i>

GAT	Tonometría de Aplanación de Goldmann
GCP	Glaucoma Congénito Primario
GJAA	Glaucoma Juvenil de Ángulo Abierto
GNT	Glaucoma Normotensivo
GPAA	Glaucoma Primario de Ángulo Abierto
GPEX	Glaucoma Pseudoexfoliativo
HRT	Tomógrafo de Retina de Heidelberg
IOPcc	PIO corneal compensada medida con ORA
IOPg	PIO corregida de Goldmann medida con ORA
LA	Longitud Axial
MD	Membrana de Descemet
MMC	Mitomicina C
MT	Malla Trabecular
MYOC	<i>Myocilin, trabecular meshwork inducible glucocorticoid response</i>
Nd-YAG	<i>Neodymium-doped Yttrium Aluminium Garnet</i>
NO	Nervio Óptico
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
ORA	acrónimo del inglés <i>Ocular Response Analyzer</i>
PIO	Presión Intraocular
PPMD	Distrofia Polimorfa Posterior
ROC	acrónimo del inglés <i>Receiver Operating Characteristic</i>
SAR	Síndrome de Axenfeld-Rieger
TTC	Trabeculotomía-Trabeculectomía Combinada
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

ORGANIZACIÓN GENERAL DE LA TESIS

La presente tesis se compone de nueve partes principales: introducción, justificación e hipótesis, objetivos, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones, anexos y bibliografía.

La introducción comienza realizando una revisión pormenorizada del glaucoma de la infancia que incluye definición, clasificación, epidemiología, genética, diagnóstico y tratamiento tanto médico, con el empleo de medicación tópica o por vía oral, como quirúrgico, mediante técnicas de cirugía angular, cirugías filtrantes o procedimientos ciclodestructivos. El siguiente gran apartado versa sobre los diferentes dispositivos que se emplean en la clínica en el momento actual en pacientes con glaucoma de la infancia.

En la segunda parte se expone de forma breve y concreta los objetivos del trabajo de tesis doctoral, que se pueden resumir en evaluar la fiabilidad y validez de los distintos dispositivos presentados en pacientes con glaucoma de la infancia y estudiar la diferencia que existe en los diversos parámetros estudiados entre los pacientes con glaucoma infantil frente a una población de sujetos sanos.

La tercera parte corresponde a la descripción de los sujetos, material y métodos utilizados para la realización de esta tesis. La tesis contiene cinco estudios, de evaluación clínica, observacionales transversales de casos y controles. Sus características, así como los criterios de inclusión y exclusión de cada uno de ellos, son expuestos con detalle. A continuación se repasan los detalles éticos del estudio, para posteriormente explicar de forma minuciosa cada una de las exploraciones realizadas a los pacientes. Por último, se hace mención a las técnicas estadísticas empleadas en el análisis de las variables.

En la cuarta parte se exponen los resultados de los cinco estudios incluidos en la tesis, con una descripción analítica de los resultados acompañada de tablas, imágenes y figuras que ilustran y documentan las observaciones realizadas.

La quinta parte corresponde a la discusión, y en ella se analizan de forma crítica los resultados obtenidos. La discusión se divide a su vez en tres partes. En primer lugar se analizan los resultados de cada uno de los cinco estudios incluidos en la tesis doctoral comparando a su vez los resultados obtenidos con los publicados previamente. En segundo lugar se explican las complicaciones y limitaciones encontradas en la realización de los estudios. Por último, el tercer apartado versa sobre futuras líneas de investigación.

En la sexta parte se enumeran las principales conclusiones del trabajo.

En la séptima y última parte, la bibliografía, se incluyen las referencias de los trabajos científicos consultados para la realización de esta tesis.

APORTACIONES DE NUESTRO TRABAJO

APORTACIONES DE NUESTRO TRABAJO

El estudio I incluido en esta tesis doctoral aporta el número más elevado de datos de biomecánica corneal en sujetos con glaucoma de la infancia empleando el dispositivo Ocular Response Analyzer (ORA) publicado hasta la fecha.

El estudio II aporta una evidencia más al intento de aplicar los nuevos dispositivos de diagnóstico estructural de glaucoma en la población pediátrica.

El estudio III es el primer estudio de casos y controles sobre medida de la cantidad de hemoglobina en el disco óptico en glaucoma de la infancia.

En el estudio IV se describe el primer análisis topográfico corneal empleando el dispositivo Oculus Pentacam hasta la fecha en una población con glaucoma infantil.

En el estudio V se ha diseñado un modelo de regresión logística para discriminar sujetos con glaucoma infantil y se ha teorizado sobre las posibles razones de las diferencias estructurales halladas en estos pacientes con respecto al grupo control. La razón última de estas diferencias y, aun más, de los resultados del modelo de regresión lineal, permanecen desconocidas. Resultaría aventurado y, a nuestro juicio, supondría sobreestimar de forma injustificada los hallazgos encontrados, presentar dicho modelo como algo aplicable en la actualidad. Sin embargo, si nos parece justificado afirmar que la importancia de la córnea, y en concreto de su ultraestructura, en el ámbito del glaucoma, es algo que deberá ser explorado a niveles que van más allá del clásico espesor corneal central.

En su conjunto, esta tesis doctoral demuestra el creciente interés en el empleo de los nuevos dispositivos de diagnóstico por imagen en el glaucoma infantil donde en muchos casos la evaluación clínica es compleja tanto por las características propias de la patología como por la edad de presentación.

Aportamos resultados preliminares novedosos, que pretenden ser evaluados y perfilados en un futuro con más detalle con el objetivo de quizá ser aplicables en la práctica clínica para facilitar y mejorar la evaluación del glaucoma de la infancia.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

1-4/09/2014. Ponente en el 90º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) celebrado en Bilbao de la **comunicación libre**:

- *“Estudio de la PIO y propiedades biomecánicas de la córnea medidas con ORA en una población con glaucoma congénito”*

1-4/09/2014. **Primer premio de comunicación de investigación** presentada en el Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) celebrado en Bilbao:

- *“Medida de la concentración de hemoglobina papilar. Efecto de la catarata, factores vasculares y hemoglobina en sangre”*

05-07/03/2015 Presentación en el 10º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma (SEG), celebrado en Madrid, del 5 al 7 de Marzo de 2015, de las **comunicaciones orales**:

- *“Presión intraocular y propiedades biomecánicas medidas con Ocular Response Analyzer (ORA) en pacientes con glaucoma congénito primario (GCP)”*.
- *“Análisis colorimétrico papilar en glaucoma de la infancia”*

05-07/03/2015 Presentación en el 10º Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma (SEG), celebrado en Madrid, del 5 al 7 de Marzo de 2015, de la **comunicación en póster**:

- *“Diferencias de medida de grosor de CFNR medido con SD-OCT en niños con glaucoma congénito primario (GCP) con respecto a niños sanos”*

06/03/2015 Concedida la **Beca de Investigación 2014-2015 para Jóvenes Investigadores** por la Junta Directiva de la Sociedad Española de Glaucoma (SEG) por un periodo de **tres meses en el Moorfield Eye Hospital de Londres**.

06-09/06/2015 Presentación en 6º Congreso Mundial de Glaucoma celebrado en Hong Kong de las **comunicaciones en póster**:

- *“Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) Thickness differences measured by Spectral Domain Optical Coherence Tomography (SD-OCT) in children with Primary Congenital Glaucoma (PCG) compared to healthy children”.*
- *“Intraocular Pressure (IOP) and biomechanical corneal properties measure by Ocular Response Analyzer (ORA) in primary congenital glaucoma (PCG) children”.*
- *“Optic nerve head hemoglobin levels in Childhood Glaucoma (GC) patients”.*

23-26/09/2015. Ponente en el 91º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) celebrado en Sevilla de la **comunicación de investigación**:

- *“Estudio comparativo del análisis colorimétrico de hemoglobina papilar en pacientes con glaucoma de la infancia y sujetos sanos”*

23-26/09/2015. Presentación en el 91º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) celebrado en Sevilla del **panel científico**:

- *“Diagnóstico estructural en glaucoma infantil: análisis de hemoglobina papilar y de grosor de capa de fibras nerviosas de la retina”*

18/02/2016 Presentación en la reunión mensual Castroviejo de la **comunicación oral:**

- *“Diferencias de biomecánica corneal en glaucoma congénito en función de la presencia de CYP1B1.”*

10-12/03/2016 Presentación en el XI Congreso de la Sociedad Española de Glaucoma (SEG), celebrado en Toledo, de las **comunicaciones orales:**

- *“Relación entre histéresis corneal y grosor corneal central en pacientes con glaucoma congénito y controles sanos”.*
- *“Diferencias de biomecánica corneal en glaucoma congénito en función de la presencia de CYP1B1”.*

14-16/04/2016 Presentación en el XXIV Congreso de la Sociedad Española de Estrabología (SEEOP), celebrado en Córdoba de la **comunicación oral:**

- *“Estudio de las características topográficas corneales en glaucoma de la infancia.”*

1-5/ 05/ 2016 Presentación en la reunión anual ARVO Annual Meeting, Research: A Vision of Hope, celebrada en Seattle (Washington), de la **comunicación en panel:**

- *“Relationship between corneal hysteresis (CH) as measured by ocular response analyzer (ORA) and corneal central thickness (CCT) as determined using Pentacam in childhood glaucoma (CG) patients.”*

20-23/06/2016 Presentación en el Congreso bianual de la European Glaucoma Society (EGS), celebrado en Praga, de la **comunicación en panel:**

- *“Corneal central thickness (CCT) as determined using Pentacam in childhood glaucoma (CG) patients.”*

21-24/09/2016 Presentación en el 92º Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología (SEO) celebrado en Málaga la **comunicación oral libre:**

- *“Características topográficas corneales y astigmatismo irregular en pacientes con glaucoma de la infancia.”*

PUBLICACIONES

Perucho- González L, Martínez de la Casa JM, Morales- Fernández L, Bañeros- Rojas P, Sáenz- Francés F, García-Feijoó J. *Intraocular pressure and biomechanical corneal properties measure by ocular response analyser in patients with primary congenital glaucoma*. Acta Ophthalmol. 2016; 94: 293-297.

Perucho- González L, Sáenz- Francés F, Morales- Fernández L, Martínez-de-la- Casa JM, Méndez-Fernández CD, Santos-Bueso E, Brookes J, García-Feijoó J. *Structural and biomechanical corneal differences between patients suffering from primary congenital glaucoma and healthy volunteers*. Acta Ophthalmol. 2016. Aug 29. doi: 10.1111/aos.13212.

INTRODUCCIÓN

A. GLAUCOMA DE LA INFANCIA

El glaucoma pediátrico es una causa potencial de ceguera relativamente infrecuente causada por una presión intraocular (PIO) elevada. Es clasificado como primario cuando hay una anomalía del desarrollo del ángulo aislada, y como secundario cuando la obstrucción del drenaje es causada por alguna otra causa ocular o sistémica.¹

El glaucoma congénito primario (GCP) causado por trabeculodisgénesis es el más frecuente de la infancia.^{2,3} Se trata de una enfermedad ocular autonómica recesiva diagnosticada generalmente desde el nacimiento hasta el año de edad.⁴ La PIO elevada causa daño a nivel del nervio óptico (NO), la córnea y la esclera, causando pérdida visual. El GCP es genéticamente heterogéneo, sin embargo, estudios de ligamiento y de clonación posicional han llevado a describir al gen para el citocromo P450B1 (CYP1B1) en el cromosoma 2p22.2, como es más implicado en GCP.⁵⁻⁸ Son múltiples las mutaciones sin sentido, deleciones, inserciones y/o duplicaciones, y mutaciones silentes en CYP1B1 las que representan un 10–20% de los casos de GCP.⁴ A pesar de su asociación en la patología humana, el papel definitivo de CYP1B1 en el desarrollo ocular sigue siendo desconocido. El gen CYP1B1 codifica un citocromo p450 que cataliza la monooxigenación de las toxinas exógenas y substratos endógenos, como el 17b estradiol en los tumores inducidos hormonalmente.⁹

Entre las causas más frecuentes de glaucoma infantil secundario se incluyen la anomalía de Axenfeld–Reiger, la anomalía de Peters, la uveítis, la afaquia, la aniridia, y el síndrome de Sturge–Weber.

El manejo de estos niños con glaucoma representa para el oftalmólogo una de las situaciones más difíciles pero al mismo tiempo de las más gratificantes de su práctica clínica. Supone un reto tan difícil que la mayoría de los casos se manejan en centros terciarios.¹⁰ El objetivo de preservar la visión durante toda la vida de estos niños precisa de un diagnóstico temprano, control de las cifras de PIO, corrección de la ametropía y tratamiento riguroso de la ambliopía.

La primera línea de tratamiento para el control de la PIO en GCP es la cirugía, siendo el tratamiento médico un adyuvante, mientras que en el glaucoma secundario, la primera línea de tratamiento es la médica excepto en casos congénitos en los cuales en muchas ocasiones la cirugía es necesaria para el control de la PIO.

Se sabe que en aquellos glaucomas pediátricos que no reciben tratamiento o en los que el tratamiento no es suficiente el pronóstico es pobre.^{11,12} Sin embargo, en los últimos 60 años se ha producido una mejora espectacular en el pronóstico de esta enfermedad gracias a la introducción de nuevas técnicas quirúrgicas y el reconocimiento de la ambliopía como una causa importante de baja visión. La introducción de la cirugía angular revolucionó el pronóstico del GCP. La goniotomía fue descrita por primera vez en 1942 por Barkan,¹³ seguida de la trabeculotomía en la década de 1960 descrita de manera independiente por Smith^{14,15} y Burian^{16,17} y popularizada por Harms y Dannheim.¹⁸ Posteriormente, las técnicas quirúrgicas ampliamente empleadas en adultos como la trabeculectomía y los implantes de drenaje están siendo usadas en los casos refractarios de glaucoma pediátrico.

Se han producido numerosos avances en el manejo del glaucoma pediátrico. Muchos de ellos se han dado de nuevo en el campo de la cirugía, pero también se han producido mejoras significativas en el tratamiento médico y en los métodos diagnósticos y de evaluación de progresión.

El uso de la medida de la longitud axial (LA) en niños cuyos ojos son todavía vulnerables a los efectos de la PIO fue descrito por Sampaolesi,¹⁹ quien reportó su valor diagnóstico, y por Buschmann y Bluth, quienes describieron su papel significativo en la determinación de progresión. En consecuencia, el uso rutinario de los ultrasonidos fue establecido tanto para el diagnóstico como para evaluar la progresión de los glaucomas infantiles. Más recientemente se ha puesto en evidencia la importancia que tiene la paquimetría en la evaluación del glaucoma infantil desde que se evidenció el papel del espesor corneal central (ECC) en el glaucoma.^{20,21}

Existe evidencia de que en los niños con aniridia presentan corneas más gruesas, lo que tiene importancia a la hora de interpretar los valores de PIO.^{22,23} Esto pone en evidencia el hecho de que la monitorización de los niños con glaucoma no puede basarse únicamente en la PIO, que se encuentra influenciada por múltiples variables como la anestesia y las propiedades corneales, sino que debe ser llevada a cabo por el examen riguroso del nervio óptico.

1. TIPOS DE GLAUCOMA DE LA INFANCIA

a) GLAUCOMA PRIMARIO DE LA INFANCIA

(1) Glaucoma Congénito Primario (GCP)

- Anomalías angulares aisladas (+/- anomalías congénitas leves del iris).
- Cumple con la definición de glaucoma (generalmente con elongación ocular).
- Subcategorías en función de la edad de aparición:
 1. Al nacimiento o en el periodo neonatal (0-1 meses).
 2. En la infancia (> 1-24 meses).
 3. Aparición tardía o identificación tardía (> 2 años de edad).
- Casos con PIO normal y disco óptico normal pero con signos típicos de GCP (por ejemplo, bftalmos y estrías de Haab) que no progresan deben ser clasificados como detención espontánea de GCP.

(2) Glaucoma Juvenil de Ángulo Abierto (GJAA)

- Ausencia de elongación ocular.
- Ausencia de anomalías oculares congénitas o síndromes.
- Ángulo abierto (apariencia normal).
- Cumple con la definición de glaucoma.

b) GLAUCOMA SECUNDARIO DE LA INFANCIA

(1) Glaucoma asociado a anomalías oculares no adquiridas

- Incluye condiciones con predominio de anomalías oculares presentes al nacimiento que pueden estar o no estar relacionadas con signos a nivel sistémico.
- Cumple con la definición de glaucoma.
- Lista de anomalías oculares comunes (tabla 11).

(2) Glaucoma asociado a una enfermedad sistémica no adquirida

- Incluye condiciones con predominio de síntomas sistémicos presentes al nacimiento que pueden estar asociar signos oculares.
- Cumple con la definición de glaucoma.
- Lista de síndromes y enfermedades sistémicas comunes (tabla 12).

(3) Glaucoma asociado a una condición adquirida

- Cumple con la definición de glaucoma después de que la condición adquirida ha sido reconocida.
- El desarrollo de glaucoma tras intervención de cirugía de catarata está excluido de esta categoría para remarcar su frecuencia y diferencias con respecto a otras condiciones en la categoría de condición adquirida.
- Lista de condiciones adquiridas frecuentes (tabla 13).
- Basándose en el resultado de la gonioscopia:
 1. Glaucoma de ángulo abierto ($>$ o igual al 50% abierto).
 2. Glaucoma de ángulo cerrado ($<$ 50% de apertura o cierre angular agudo).

(4) Glaucoma secundario a cirugía de catarata

- Cumple con la definición de glaucoma después de que la cirugía de catarata es llevada a cabo y se subdivide en tres categorías en función del tipo de catarata:
 1. Catarata congénita idiopática.
 2. Catarata congénita asociada a anomalías oculares o enfermedad sistémica (sin glaucoma previo).
 3. Catarata adquirida (sin glaucoma previo).
- Basándose en el resultado de la gonioscopia:
 1. Glaucoma de ángulo abierto ($>$ o igual al 50% abierto).
 2. Glaucoma de ángulo cerrado ($<$ 50% de apertura o cierre angular agudo).

Tabla 11. Glaucoma asociado con anomalías oculares no adquiridas

Condiciones con anomalías predominantemente oculares presentes al nacimiento que pueden estar o no asociadas a signos sistémicos

Anomalía de Axenfeld Rieger (síndrome si existen alteraciones sistémicas asociadas)

Anomalía de Peters (síndrome si existen alteraciones sistémicas asociadas)

Ectropion uveal congénito

Hipoplasia de iris congénita

Aniridia

Persistencia de la vasculatura fetal (si existe glaucoma antes de la cirugía de catarata)

Melanocytosis oculodérmica (Nevus de Ota)

Distrofia polimorfa posterior

Microftalmos

Microcórnea

Ectopia lentis

- Ectopia lentis simple (sin anomalías sistémicas asociadas)
 - Ectopia lentis y de pupila
-

Tabla 12. Glaucomas asociados a enfermedades sistémicas o síndromes no adquiridos

Condiciones la mayoría con síndromes conocidos y anomalías sistémicas presentes al nacimiento que pueden asociar signos oculares

Alteraciones cromosómicas como la trisomía 21 (Síndrome de Down)

Anomalías del tejido conectivo

- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Weill-Marchesani
- Síndrome de Stickler

Alteraciones metabólicas

- Homocistinuria
- Síndrome de Lowe
- Mucopolisacaridosis

Facomatosis

- Neurofibromatosis (NF-1, NF-2)
- Síndrome de Sturge-Weber
- Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber

Rubenstein-Taybi

Rubeola congénita

Tabla 13. Glaucoma asociado a condiciones adquiridas

Condiciones que no son hereditarias ni están presentes al nacimiento pero que se desarrollan tras el nacimiento

Uveitis

Trauma (hifema, recesión angular, ectopia lentis)

Inducido por esteroides

Tumores (benigno/maligno, ocular/orbitario)

Retinopatía del prematuro (ROP)

Causado por cirugía diferente a la cirugía de catarata

2. GENÉTICA

La evaluación genética en el glaucoma de la infancia es especialmente importante en aquellos casos en los que se sabe que existe correlación entre genotipo y fenotipo (tabla 14).

Tabla 14. Genes asociados al glaucoma de la infancia.

	Genes
Glaucoma congénito primario	CYP1B1
Glaucoma juvenil de ángulo abierto	MYOC
Aniridia	PAX6
Axenfeld- Rieger	PITX2, FOXC1
Anomalía de Peters	PAX6, CYP1B1, PITX2, FOXC1

a) Genética en Glaucoma Congénito Primario (GCP)

El GCP es genéticamente heterogéneo, sin embargo, estudios de ligamiento y de clonación posicional han llevado a describir al gen para el citocromo P4501B1 (CYP1B1) en el cromosoma 2p22.2, como el más implicado en GCP.⁵⁻⁸ Son múltiples las mutaciones sin sentido, deleciones, inserciones y/o duplicaciones, y mutaciones silentes en CYP1B1, que representan el 10–20% de los casos de GCP.⁴ A pesar de su asociación en la patología humana, el papel definitivo de CYP1B1 en el desarrollo ocular sigue siendo desconocido. El gen CYP1B1 codifica un citocromo p450 que cataliza la monooxigenación de las toxinas exógenas y substratos endógenos, como el 17b estradiol en los tumores inducidos hormonalmente.⁹

Se sabe que existe variabilidad en la expresividad y penetrancia asociada a la variedad de fenotipos asociados con mutaciones en CYP1B1.²⁴⁻²⁵

El patrón de herencia es autonómico recesivo y la prevalencia es más alta en poblaciones con alto grado de consanguinidad. La presencia de mutación recesiva de CYP1B1 no predice la severidad del fenotipo.²⁶ El intento de establecer una correlación genotipo-fenotipo ha sido inconcluso.

b) Genética en Glaucoma Juvenil de Ángulo Abierto (GJAA)

En 1997, Stone y su grupo identificaron mutaciones en el gen de la Myocilin (MYOC) en familias afectadas de glaucoma de ángulo abierto con patrón de herencia autonómico dominante.²⁷ Se ha demostrado que está implicado en la patogénesis del glaucoma por una mutación que causa una ganancia de función generando formas de proteína de Myocilina plegadas incorrectamente y agregándose en el retículo endoplásmico de las células de la malla trabecular.²⁸

Las mutaciones en el gen MYOC se han asociado a ciertas características fenotípicas, aunque en general la correlación genotipo-fenotipo es muy variable. El fenotipo puede variar desde presentarse como una hipertensión moderada hasta la ceguera. Tanta es la variabilidad que el fenotipo puede variar de modo significativo dentro del mismo individuo (presentando un ojo más afectado que el adelfo).^{29,30}

Las mutaciones en el gen CYP1B1 también se ha visto que están asociadas al CJAA en algunas familias en las cuales hay otros miembros con GCP, sugiriendo que mecanismos comunes o solapados deben predisponer a ambas formas de glaucoma.³¹

La herencia digenética en GJAA fue descrita por Vincent y sus colaboradores, debido a la presencia de mutaciones en ambos genes MYOC y CYP1B1.³²

c) Genética en glaucoma infantil secundario

(1) Síndrome de Axenfeld Rieger (SAR)

El Síndrome de Axenfeld-Rieger (SAR) describe un grupo raro (1: 200.0000) de trastornos genéticamente y fenotípicamente heterogéneos que afectan principalmente a los ojos y también se asocian con problemas sistémicos, incluyendo malformaciones cardiovasculares, defectos craneofaciales y dentales, alteraciones umbilicales y anomalías de la hipófisis con secuelas endocrinas. Las manifestaciones oftálmicas del SAR se limitan normalmente a embriotoxon posterior (anteriorización de las estructuras del ángulo en la córnea periférica) y la hipoplasia de iris. Como resultado del mal desarrollo de las estructuras del iris podemos encontrar corectopia (desplazamiento pupila) y policoria (varias pupilas). Además, pueden aparecer hebras de iris que se extienden desde el iris al embriotoxon posterior, cubriendo de este modo la malla trabecular en el ángulo iridocorneal y resultando en glaucoma en 50% de los individuos afectados.

Se han identificado dos genes implicados en el SAR: PITX2 y FOXC1. PITX2 fue el primero en ser identificado por Semina y su equipo³³, y las mutaciones en este gen se identifican en un 10% hasta un 60% de los sujetos con SAR.^{34,35} Las mutaciones en PITX2 o FOXC1 pueden generar diferentes fenotipos como anomalía de AR, síndrome de AR, e hipoplasia congénita de iris. Las mutaciones en PITX2 se asocian con mayor frecuencia a hallazgos sistémicos, mientras que el riesgo de desarrollar glaucoma es mayor en los casos de duplicación de FOXC1, seguido de las mutaciones en PITX2 y de las mutaciones de FOXC1.³⁶

Cuando se sospecha el diagnóstico de AR, los padres y familiares deben ser examinados dado que la presencia de signos de anomalías de segmento anterior pueden facilitar el diagnóstico.³⁶ Una exploración más detallada del sujeto afecto suele revelar el patrón de herencia autonómico dominante (70%), aunque se pueden dar casos esporádicos de AR.

(2) Anomalía de Peters

La anomalía de Peters consiste en una opacidad corneal central (leucoma) con sinequias iridocorneales en los bordes posteriores de la lesión y adelgazamiento corneal que afecta al estroma posterior, la membrana de Descemet y endotelio.³⁷ La anomalía de Peters suele aparecer de modo esporádico, pero se han descrito casos de herencia autonómica recesiva y con menor frecuencia de herencia autonómica dominante. La anomalía de Peters es genéticamente heterogénea. Puede estar causada por mutaciones en los genes PAX6, PITX2, 31 FOXC1, CYP1B1^{32,38,39} y FOXE3.^{40,41}

Cuando la anomalía de Peters se asocia a signos sistémicos se denomina síndrome Peters plus. El origen genético de este síndrome fue confirmado con el descubrimiento de la mutación en el gen beta-1,3- galactosyltransferase-like glycosyltransferase (B3GALTL).⁴²

(3) Aniridia

La aniridia es una malformación ocular congénita con patrón de herencia autonómico dominante con alta penetrancia y expresividad variable. El fenotipo varía desde ausencia completa de iris, ausencia parcial o iris normal⁴³ junto a otras

características oculares que incluyen el fallo de las células madre del limbo corneal, hipoplasia del nervio óptico⁴⁴ e hipoplasia foveal.^{45,46}

La aniridia existe tanto en forma esporádica como hereditaria. En humanos, la aniridia está causada casi de modo exclusivo por mutaciones en PAX6.⁴⁷ Este gen se encuentra adyacente al gen causante del tumor de Wilms, por lo que en los casos de aniridia esporádicos puede existir delección en ambos genes.

(4) *Otros genes implicados en glaucoma de la infancia*

Las mutaciones en LTBP2 (Latent Transforming Growth factor-beta-Binding Protein 2) se han visto implicadas en algunos casos de glaucoma sin asociaciones sindrómicas y en fenotipos oculares complejos como la ectopia lentis o la microesferofaquia.^{48,49}

3. EMBRIOLOGÍA

Durante el desarrollo embrionario las células de la cresta neural migran dando lugar a endotelio, estroma corneal, cuerpo ciliar, estroma del iris, músculos intrínsecos y malla trabecular.

El parénquima periocular localizado en los tejidos anteriores a la ventana angular se diferencia en células planas similares a las endoteliales, formando la malla trabecular y el canal de Schlemm (figura 7).

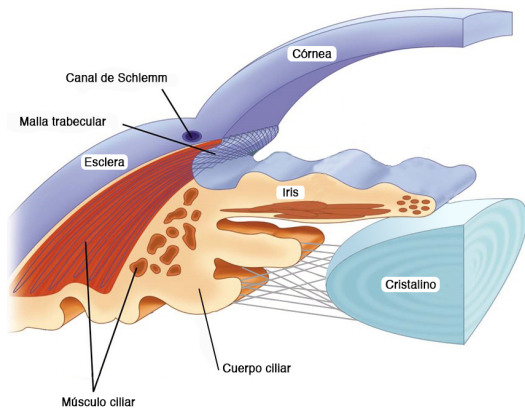


Figura 7. Estructuras derivadas del ectodermo (epitelio corneal, esclera y cristalino); del neuro-ectodermo (epitelios del cuerpo ciliar y del iris); de la cresta neural (estroma corneal y endotelio, malla trabecular, estromas del iris y del cuerpo ciliar), y del mesodermo (canal de Schlem y músculo ciliar).

Los defectos en la formación de la cresta neural dan lugar a graves defectos craneofaciales y anomalías oculares. En base a esto, se ha estudiado el papel de tres moléculas, PITX2, CYP1B1, y el ácido retinoico (AR), en el desarrollo de enfermedades oculares congénitas que afectan el segmento anterior.⁵⁰

a) ETAPA EMBRIONARIA

La alteración en ciertas vías de desarrollo ocular durante la etapa embrionaria da lugar a anomalías resultantes en glaucoma infantil. A continuación se detallan las más destacadas.

(1) *Disgénesis del Segmento Anterior (DSA)*

La interrupción del desarrollo de la cresta neural como se ve en DSA a menudo resulta en anomalías del ángulo iridocorneal y en la formación de la malla trabecular que conduce a glaucoma de inicio temprano. En el apartado previo de genética se detallaba la anomalía de Axenfeld- Rieger y su asociación con los genes PITX2 y FOXC1.

(2) *Glaucoma Congénito Primario (GCP) y el gen CYP1B1*

Aquellas situaciones en las que una elevación de la presión intraocular (PIO) es causada directamente por una malformación aislada de la malla trabecular se clasifican como glaucoma congénito primario (GCP), una infrecuente (1: 10.000) enfermedad ocular autosómica recesiva diagnosticada generalmente entre el nacimiento y el primer año de edad. La PIO elevada en el GCP daña el nervio óptico, la córnea y la esclerótica lo que lleva a la pérdida de visión. El GCP es genéticamente heterogéneo, sin embargo, los estudios de ligamiento y clonación posicional han identificado el gen para citocromo P4501B1 (CYP1B1) en el cromosoma 2p22.2, como el gen causal implicado con mayor frecuencia en GCP. Se han identificado múltiples mutaciones sin sentido, deleciones, inserciones y / o duplicaciones y mutaciones silenciosas en CYP1B1 que explican el 10-20% de los casos de GCP. A pesar de conocer esta asociación, el papel definitivo de CYP1B1 en el desarrollo del ojo sigue siendo desconocido.⁵⁰

(3) *Coloboma ocular congénito y la cresta neural*

Durante las primeras etapas de formación de los ojos, la invaginación de la vesícula óptica genera una copa óptica de dos capas con una ranura a lo largo del margen ventral. En los seres humanos, la fisura óptica se cierra durante las semanas 6-7 de gestación. La falta de resultados de cierre de fisuras en colobomas que afectan el iris, lente, zónulas,

cuerpo ciliar, la retina, coroides y nervio óptico del ojo, y se producen 1 de cada 10.000 nacimientos.

El coloboma ocular puede verse en forma aislada o como parte de un síndrome asociado con otras anomalías oculares, como la microftalmia, glaucoma, anomalía de Peters, y la catarata, en ausencia de hallazgos sistémicos. El síndrome CHARGE, que se caracteriza por defectos que afectan a los ojos, el corazón, el cerebro, la estructura craneofacial, y del sistema genitourinario, es el síndrome más comunmente asociado con colobomas. Sin embargo, hay numerosas anomalías cromosómicas y síndromes desconocidos que también exhiben colobomas.⁵⁰

b) ETAPA POST-EMBRIONARIA

Se cree que el desarrollo normal del ángulo tiene lugar gracias al deslizamiento posterior del cuerpo ciliar (CC) desde la línea de Schwalbe (quinto mes) hacia el espolón escleral (novenio mes), y después hacia una localización posterior al espolón escleral (postnatal) debido a una tasa de crecimiento diferencial de la capa corneoescleral en comparación con el tracto uveal.⁵¹

Se teoriza que en el PCG se produce una inhibición en la migración posterior del tracto uveal causando una posición anterior del CC y en una superposición del iris periférico con la malla trabecular (MT), de modo similar a la posición en estadio fetal tardío adquiriendo de este modo apariencia de ángulo inmaduro. Esta interrupción en el proceso madurativo puede ocurrir en cualquiera de los estadios causando una amplia variedad de apariencias distintas del ángulo en el GCP. En consecuencia, la apariencia del ángulo en la gonioscopia puede ser sugestiva de GCP pero no siempre es

diagnóstica. Con la gonioscopia, en ocasiones resulta complicado diferenciar un ángulo de GCP de uno de un niño normal, difiriendo ambos al del adulto. El ángulo de un niño normal continuará desarrollándose hasta adquirir la apariencia del ángulo de un adulto, no sucediendo lo mismo en el caso de un ojo con GCP.⁵²

Como ya hemos señalado, desde hace tiempo se conoce que cualquier anomalía en el crecimiento del tejido del ángulo iridocorneal puede generar glaucoma congénito.⁵³⁻⁵⁵ Sin embargo, el desarrollo de las estructuras que constituyen el ángulo de la cámara anterior no se entiende todavía completamente. En general, se acepta que la formación de la MT comienza entre las semanas 12 y 16 de gestación^{56,57} y que el canal de Schlemm deriva del ectomesodermo e inicialmente actúa como un vaso sanguíneo.^{58,59}

Ramírez y colaboradores⁶⁰ en un estudio llevado a cabo en 2004 empleando muestras de tejido humano y utilizando la técnica de diafanización propusieron una secuencia hipotética del desarrollo del canal de Schlemm (CS) y de las estructuras posttrabeculares (figura 9).

Encontraron que a las 24 semanas de gestación, el CS era observable a lo largo de toda la circunferencia (360 °) y que el esbozo del colector exterior estaba presente. A las 26 semanas de gestación, el colector exterior seguía creciendo. A las 33 semanas de gestación, el colector exterior era paralelo al CS y se había vuelto visible en algunos sectores. A las 36 semanas, el CS y el colector exterior estaban claramente definidos y conectados por enlaces intercanaliculares y el plexo intraescleral estaba creciendo. A los 2 meses de vida, la profundidad del plexo intraescleral y el plexo epiescleral continúan creciendo y desarrollándose por sectores. A los 8 años de edad, las estructuras se corresponden a las de los adultos.⁶⁰

Figura 9. Secuencia hipotética del desarrollo del canal de Schlemm (CS) y de las estructuras postrabeculares

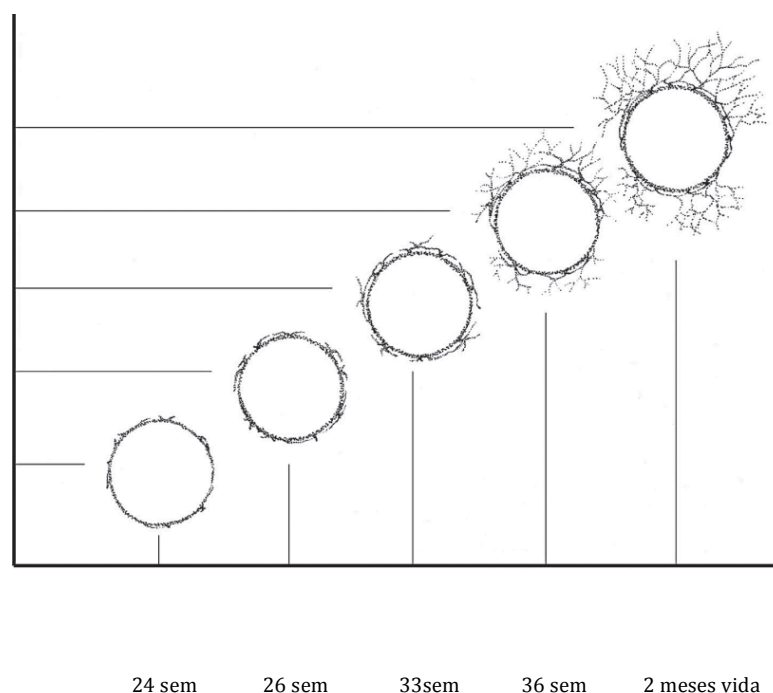
Conexiones intercanaliculares de las paredes divergentes. Plexo intraescleral distribuido en sectores.

Colector externo 360°. Esbozo del plexo intraescleral.

Colector externo presente en algunos sectores. Conexiones intercanaliculares.

Incremento del número de vasos rectos desde el CS.

CS 360°. Vasos rectos desde el mismo.



Por cortesía del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense. Madrid. Spain.

Se han propuesto diferentes clasificaciones ⁶¹ y se han postulado varias hipótesis para intentar explicar la fisiopatología del GCP.

Barkan ⁶² y Worst ⁶³ describen la presencia de una membrana que cubre el ángulo y que se extiende desde la línea de Schwalbe hasta la malla trabecular (MT) y que causa el bloqueo de la salida del humor acuoso.

Allen y colaboradores ⁶⁴ postulan que el ángulo de la cámara anterior no se abre por completo, y esta escisión incompleta genera una pobre diferenciación y mala organización de células en el área trabecular, siendo esta la causa del defecto en el drenaje del acuoso.

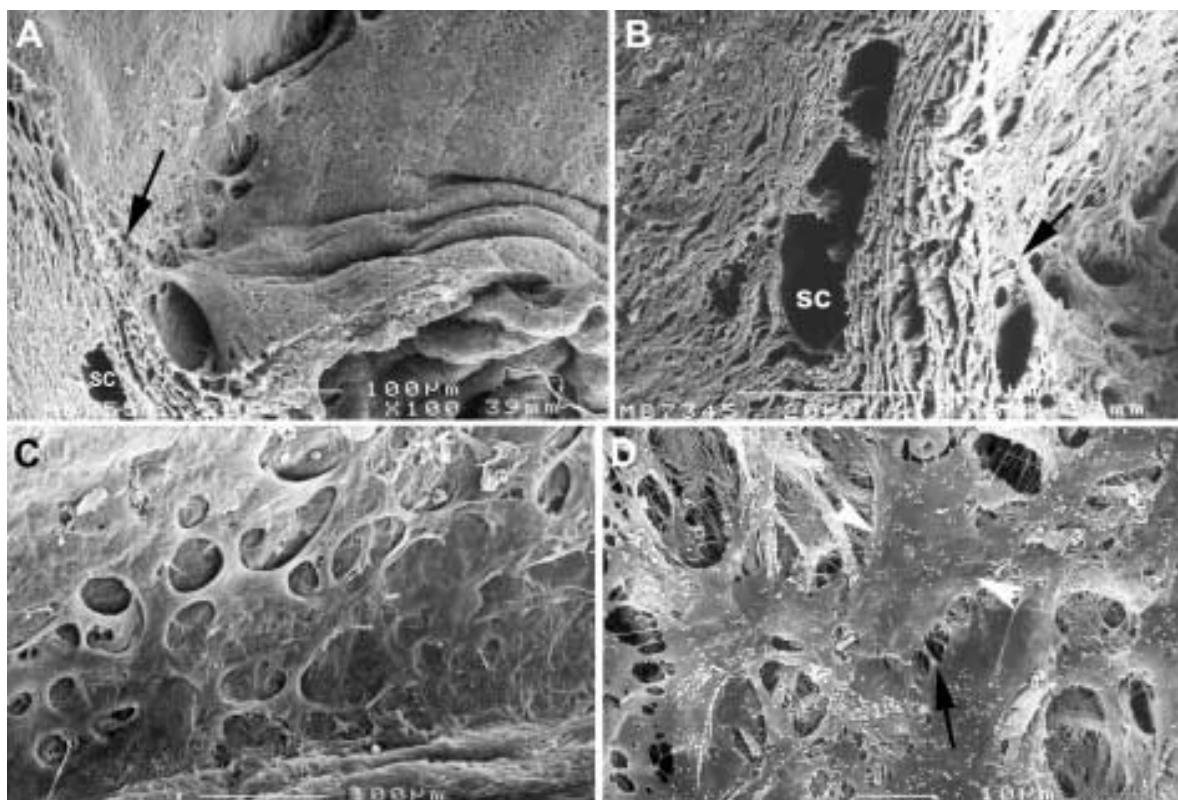
Shaffer ⁶⁵ defendió la existencia de una inserción anómala del iris en la zona más permeable de la MT debido a una separación incompleta del tejido durante el desarrollo.

Maumenee ⁶⁶ observó una inserción anormal de las fibras longitudinales y de las hebras circulares del músculo ciliar en las fibras trabeculares, que tienden a comprimir el espolón escleral presionando el canal de Schlemm (CS).

Otros autores han descrito la presencia de material amorfo o fibroso en la cara endotelial de la MT y en los espacios intertrabeculares en la MT corneo-escleral. ^{67,68}

Por último, se ha postulado el desarrollo incompleto o la ausencia del CS. ^{65,69,70} Los diferentes comportamientos y respuestas a los tratamientos que presentan los pacientes con glaucoma congénito podrían explicar la falta de consenso acerca de la etiopatogenia del GCP.

Empleando microscopía óptica y microscopía electrónica de barrido Rojas y colaboradores ⁷¹ encontraron en los fragmentos de trabeculectomía de pacientes con GCP masas de material amorfo a nivel de la MT y en el tejido yuxta canalicular. Dicho material producía un aumento en la anchura de las trabéculas y una reducción considerable de los espacios intertrabeculares (figura 10). El CS sin embargo no mostró alteraciones, apareciendo con vacuolas en su pared que indican un funcionamiento normal del mismo. Encontraron también una inserción alta del iris y no observaron una membrana pre-trabecular como otros autores postulaban. ⁶²⁻⁶³



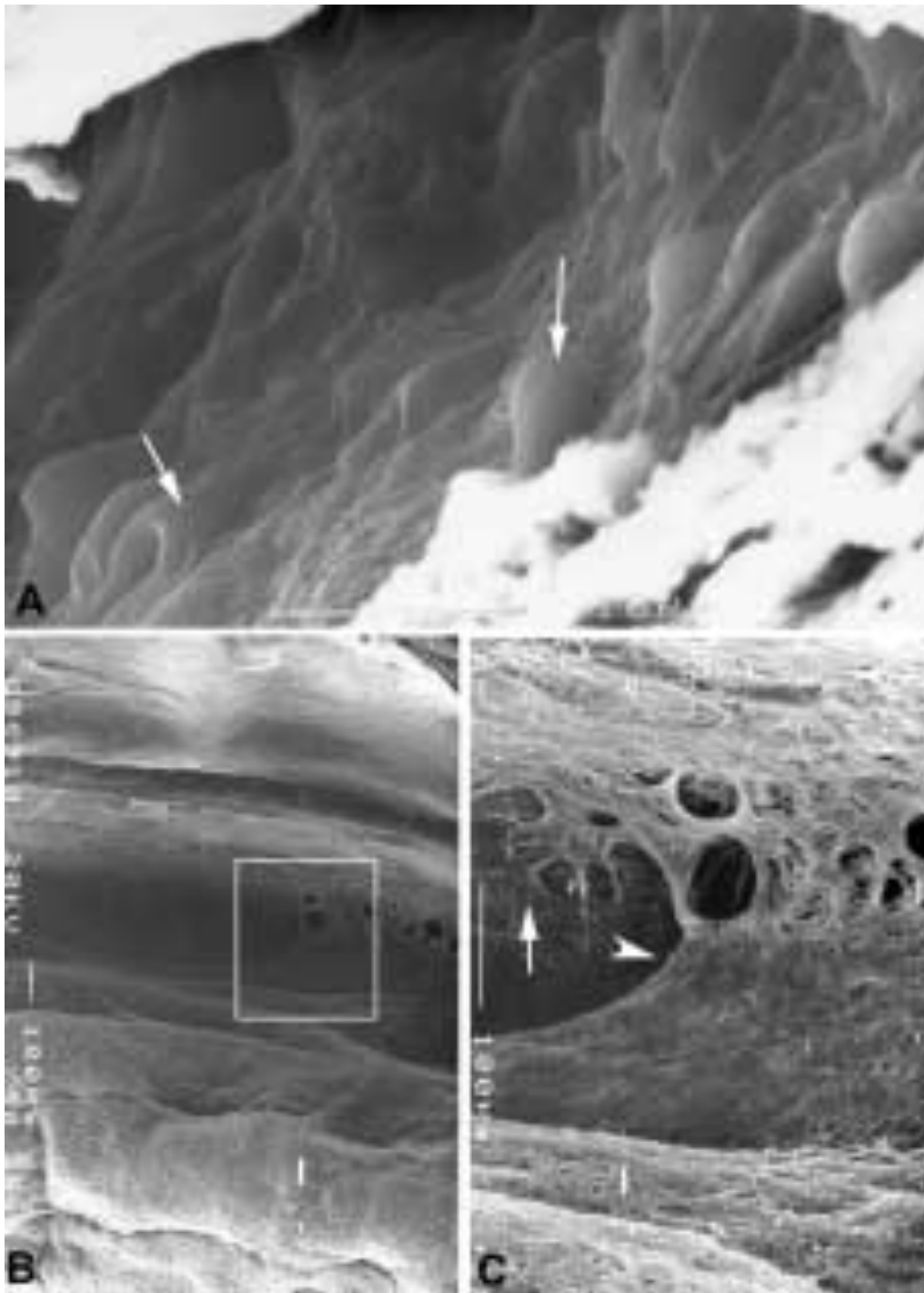
Por cortesía del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense. Madrid. Spain.

Figura 10. Imágenes de biomicroscopía electrónica de barrido (BME) de las estructuras irido-corneales del ángulo de sujetos con glaucoma congénito primario (GCP).

A, B: anomalías en la inserción del iris; A: La raíz del iris se inserta anterior y paralela (A, flecha) o paralelo (B, flecha) al canal de Schlemm (SC). C, D: trabéculas engrosadas (cabezas de flecha blancas) con una reducción de los espacios intertrabeculares (flecha).

La sección del tejido trabecular anormal que produce la goniotomía permite el reposicionamiento de las estructuras del ángulo y por tanto la aparición del receso angular (figura 11).

Concluyeron tras su estudio que en el GCP las anomalías de las estructuras trabeculares no siempre se acompañan de un desarrollo anómalo del CS y de los canales colectores. Este hecho podría explicar que la goniotomía sea un tratamiento con éxito en estos glaucomas.⁷¹



*Por cortesía del Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo.
Universidad Complutense. Madrid. Spain.*

Figura 11. Imágenes de biomicroscopía electrónica de barrido (BME) de las estructuras irido-corneales del ángulo de sujetos con glaucoma congénito primario (GCP).

A: células endoteliales prominentes en la cara interna de la pared del canal de Schlemm (flecha). B,C: incisión de goniotomía en el límite entre el área tratada y la zona no tratada (caja). C: la ruptura de tejido trabecular (cabeza de flecha) permite la rotación del iris hacia atrás, causando un receso angular (flecha). Iris (I).

4. DIAGNÓSTICO

El glaucoma infantil es una enfermedad incapacitante. Un diagnóstico temprano junto a un tratamiento adecuado puede minimizar la pérdida visual que conlleva esta enfermedad. Por ello, la sospecha de glaucoma en un niño debe ser tratada como algo serio y urgente. Sin embargo, la evaluación de un niño con glaucoma o sospecha de glaucoma resulta un reto. Requiere un examen en consulta o en ocasiones de una exploración bajo anestesia (EBA) en función de la edad del niño y de su capacidad de colaboración. Los neonatos o niños que están comiendo o durmiendo pueden ser evaluados de manera fiable en la consulta. Sin embargo, la mayoría de los bebés y de los niños pequeños precisan de la realización de una EBA hasta que puedan cooperar en la consulta para realizar una evaluación completa, lo que generalmente ocurre con la edad de cuatro o cinco años.⁷²

El glaucoma en niños se caracteriza por la presencia de PIO elevada y excavación del disco óptico. Además de estos aspectos y como se ha resaltado previamente, el glaucoma en la infancia se asocia a elongación ocular y buftalmos como resultado del efecto biomecánico de la PIO elevada sobre los tejidos conectivos inmaduros (principalmente colágeno). La edad de aparición del glaucoma define las preguntas y hallazgos que debemos responder e identificar. Aunque la medida de la PIO y la apariencia del nervio óptico (NO) es algo a evaluar durante toda la vida del niño con diagnóstico de glaucoma, en aquellos niños cuyos ojos todavía sigan siendo vulnerables a los efectos de la PIO elevada (agrandamiento del diámetro corneal, incremento de la longitud axial y miopía progresiva) otras medidas deben ser tenidas en cuenta y ser evaluadas regularmente.⁷²

En los niños, por tanto, se deben tener en cuenta en conjunto todos los hallazgos clínicos. Según el niño va creciendo, la córnea y la esclera maduran y van perdiendo elasticidad, por lo que las medidas del diámetro corneal y la longitud axial (LA) resultan menos útiles.

Una mejor colaboración en el examen con lámpara de hendidura permite una evaluación más precisa del segmento anterior, de la medida de PIO, y la evaluación del disco óptico y de la capa de fibras nerviosas de la retina con una mayor amplificación. Es por ello por lo que se debe animar a los niños a ser evaluados en la lámpara de hendidura tan pronto como parezca posible. Con el tiempo, los campos visuales empiezan a ser factibles para evaluar la función visual, lo que resulta especialmente útil en casos avanzados.

La primera consulta y evaluación resulta una parte absolutamente esencial en el manejo del niño con glaucoma dado que se trata del inicio de toda una vida de relación entre el oftalmólogo, el paciente y sus padres. El objetivo de esta primera consulta es realizar el diagnóstico de glaucoma y clasificar el tipo de glaucoma en primario o secundario. Si el glaucoma no se puede descartar, se deberán encontrar más evidencias para determinar la existencia del mismo, por lo que un seguimiento o incluso una EBA con posible final en cirugía podrían ser necesarios.

En casos establecidos de glaucoma, el objetivo de la EBA es determinar la presencia o ausencia de progresión. En aquellos casos donde el diagnóstico no está claro, también es aconsejable la EBA.

En todo momento hay que recordar que un niño no debe ser etiquetado como glaucomatoso o realizar una cirugía si no se está completamente seguro del diagnóstico.

a) Historia clínica

Los niños con glaucoma pueden presentarse de la siguientes formas: (1) con signos de glaucoma de la infancia; (2) con una condición predisponente para padecer glaucoma, por ejemplo, aniridia; (3) con historia familiar de glaucoma infantil, para llevar a cabo un *screening*; o (4) remitido por hallazgos de mala visión en evaluaciones rutinarias del colegio.

Se debe realizar una historia detallada a través de la familia, incluida la aparición de los síntomas y signos, como la irritabilidad y discomfort, así como la historia familiar y gestacional. Estos aspectos pueden ser de gran importancia a la hora de establecer un pronóstico (por ejemplo, el momento de aparición), plan de tratamiento, consejo genético e información para los padres si planean futuros embarazos.

Es importante determinar la edad de inicio para el pronóstico, preguntar por epífora, fotofobia, blefaroespasma, opacificación o turbidez corneal. Fotografías antiguas pueden ayudar a confirmar un cambio en el tamaño ocular. También es esencial recoger la historia familiar resaltando si existe historia de glaucoma infantil en la familia o si existe consanguinidad de los padres.

Se debe investigar si el niño está cumpliendo con los hitos del desarrollo infantil y si es neurológicamente normal, si está siguiendo evaluaciones por presentar anomalías cardíacas o genito-urinarias o por algún tipo de dismorfia.

Con respecto a la historia ocular, podrían resultar relevantes en niños más mayores una historia de trauma ocular, inflamación intraocular, cirugía ocular o uso de corticoides tópicos.⁷²

b) Examen

El examen de un niño con sospecha de glaucoma debe comenzar con la evaluación de la apariencia global y de su comportamiento visual, incluidos los signos de estrabismo y nistagmo. La evaluación de la agudeza visual propia de la edad es importante para el manejo de la ambliopía y podría resultar de utilidad en la evaluación de progresión en casos avanzados.

La iluminación ambiental debe reducirse para permitir que los neonatos y los niños abran los ojos, realizando un examen más completo con una linterna o con la lámpara de hendidura portátil. A través de la simple observación puede evaluarse la presencia de edema corneal, lagrimeo, fotofobia, blefaroespasma y el tamaño real y relativo de ambos ojos. Durante el examen de un niño puede ser de gran ayuda que se le esté dando de comer o mamar al mismo tiempo o que coincida la hora de dormir con la hora de la consulta.

Cuando esté indicado, es importante examinar a los padres del niño en busca de la presencia de signos sutiles de anomalía de Axenfeld- Rieger cuya presencia cambiaría el consejo genético y el manejo de los siguientes hermanos.

(1) Presión intraocular (PIO)

La PIO en neonatos parece ser más baja que la media de los adultos⁷³ llegando a alcanzar los niveles de PIO adulta durante la adolescencia.⁷⁴

Medir la PIO en niños puede resultar un verdadero reto debido a que la medida puede estar influida por muchos factores como: el tipo de tonómetro, la colaboración, los movimientos oculares, la anestesia, la intubación, el uso de espéculo y la propia córnea [edema, opacidades, propiedades biomecánicas y espesor corneal central (ECC)].

En base a lo anterior, la PIO es el menos preciso y más variable de todos los parámetros que evaluamos en un niño con glaucoma, por lo que no se debe realizar un diagnóstico de glaucoma únicamente basándose en una PIO elevada.

Lo correcto es basarse para el diagnóstico en todos los hallazgos clínicos y en todos los resultados de las medidas e investigaciones realizadas en cada paciente.

La referencia estándar de la medida de PIO es el tonómetro de aplanación de Goldman (GAT) y el tonómetro Perkins (una versión portátil del GAT) para su uso durante la EBA, siempre que sea posible.

El TonoPenTM es una modificación electrónica del tonómetro Mackay-Marg y se emplea con frecuencia en pacientes pediátricos. Sin embargo, se sabe que el TonoPenTM sobreestima la PIO con respecto al tonómetro Perkins tanto en niños sanos como en niños con glaucoma.⁷⁵⁻⁷⁷

El neumotonómetro es usado con frecuencia en la medida de PIO en niños. Eisenberg y su grupo llevaron a cabo mediciones manométricas de estos tres diferentes tonómetros⁷⁸ en un pequeño grupo ojos de adultos y pacientes pediátricos. Encontraron que el neumotonómetro no se veía influenciado por la edad y por ello lo recomendaron para su uso en niños. Sin embargo, comentaron que el neumotonómetro proporcionaba una medida de PIO más alta en comparación con la llevada a cabo con la tonometría de aplanación.

La desventaja de ambos tonómetros, tanto GAT como TonoPenTM para neonatos y niños en la consulta es la necesidad de anestesia tópica.

Recientemente, el tonómetro portátil de rebote iCareTM está disponible para la medida de la PIO sin necesidad de instilar gotas de anestesia tópica. Puede ser usado con el paciente incorporado y se tolera bien por el paciente.^{79,80}

Por estos motivos, está ganando popularidad en la evaluación de la PIO en pacientes pediátricos en consulta. Sin embargo, se cree que tiene una fiabilidad similar a la de TonoPenTM y una tendencia a sobreestimar las medidas de PIO en pacientes con glaucoma o en sospechosos de glaucoma en comparación con la tonometría de aplanación.⁸¹⁻⁸⁵ Dahlman-Noor y su grupo⁸² encontraron cierta magnitud de discordancia en niños con glaucoma con incrementos de PIO y con ECC alto. Sin embargo, la medida de PIO en rangos normales parecía ser precisa. Por ello, una medida de PIO normal evaluada con tonometría de rebote podría ahorrar al niño una EBA innecesaria.

Por otro lado, una medida elevada de PIO debe tomarse como una alerta para reevaluar la PIO empleando un tonómetro de aplanación si es posible y para considerar la medida en el contexto de otros hallazgos clínicos. ICareTM puede emplearse en un bebé con posición supina lateral de modo que la sonda del tonómetro quede paralela al suelo. ICareTM PRO puede emplearse en el paciente en decúbito supino sin necesidad de lateralizar al paciente. Otra de las ventajas de las pequeñas sondas empleadas por estos tonómetros de rebote y por el TonoPenTM (en comparación con el prisma de Goldman) es que permiten colocarlos en zonas de córnea donde no haya cicatrices, irregularidades u otras patologías (como por ejemplo en la anomalía de Peters).

Sin tener en cuenta el tipo de técnica de medición de la PIO, ciertos principios deben ser considerados. Idealmente, la PIO debe ser tomada con los ojos en posición primaria y sin movimiento en un niño relajado.

Se debe evitar la medida de la PIO empleando un espéculo de apertura palpebral o cuando el niño está llorando o guiñando los párpados dado que todas estas situaciones hacen que las medidas de PIO sean falsamente elevadas. Además, se debe medir la PIO previamente a la dilatación pupilar dado que ésta puede afectar también a la exactitud

de las medidas. Es preferible emplear el mismo tipo de tonómetro en todas las exploraciones, dado que la literatura sugiere que a pesar de que existe concordancia entre los diversos tonómetros ésta nunca va a ser perfecta. Se debe intentar llevar a cabo la medida con el tonómetro Goldman de aplanación acoplado a la lámpara de hendidura tan pronto como sea posible por la colaboración del niño.

En los niños se debe intentar medir la PIO pronto durante la visita antes de que comiencen a estar cansados y disminuya su grado de colaboración. Es esencial considerar la PIO sólo en el contexto de otros hallazgos clínicos como la evaluación del disco óptico y, cuando resulte relevante, las dimensiones oculares (diámetro corneal, LA), refracción y claridad corneal, para determinar si existe glaucoma o si está progresando en caso de que exista. Si la medida de PIO no se encuentra en armonía con el resto de hallazgos clínicos, podría tratarse de una medida inexacta. En estos casos, la estimación táctil de la PIO sirve para confirmar que la medida real de PIO está en armonía con el resto de los hallazgos clínicos.⁷²

En niños mayores, con PIO normal, en los cuales existe una sospecha elevada de glaucoma, se puede considerar el realizar una curva diurna que realice múltiples medidas de PIO a lo largo del día.

(2) Examen del segmento anterior

La mejor forma de examinar el segmento anterior en neonatos y niños es empleando la lámpara de hendidura portátil en la consulta o durante la EBA y más adelante, empleando la lámpara de hendidura en mesa una vez que el niño es capaz de colaborar.

El examen del segmento anterior es una de las partes más importantes de la evaluación inicial no sólo para llegar al diagnóstico de glaucoma sino para determinar el tipo de glaucoma. El comienzo del tratamiento en casos confirmados de glaucoma

antes de llevar a cabo una EBA puede ayudar al aclaramiento de la córnea y permitir de este modo una mejor visualización de las estructuras del segmento anterior y del ángulo mediante la gonioscopia. La persistencia de edema corneal es un signo de mal control del glaucoma.

El empleo de un haz de luz oblicuo y de magnificación puede ayudar en la identificación de características corneales sutiles. La córnea debe ser bien evaluada en busca de embriotoxon posterior, edema corneal, opacidades y roturas en la membrana de Descemet (MD).

La presencia de agrandamiento corneal y roturas en la MD (estrías de Haab) es indicativo de presencia de PIO elevada durante la infancia. Las estrías de Haab se generan cuando la MD se estira y se rompe al excederse sus límites de elasticidad por estiramiento corneal debido a la PIO elevada. Las más características son las horizontales localizadas en el centro corneal aunque, cuando se sitúan en la periferia suelen ser concéntricas al limbo. Si asocian opacidades o generan astigmatismo pueden causar limitación del potencial visual. En raras ocasiones, el trauma durante el parto causado por el uso de forceps puede general roturas de la MD y edema corneal. Sin embargo, estas roturas suelen ser centrales, verticales, unilaterales ⁸⁶ y, lo que es más importante, en presencia de una cornea cuyo diámetro es normal. Además, en el neonato con frecuencia se asocia a hematoma periorbitario indicativo de la fuerza causada por el forceps en el ojo y en los anejos oculares.

Es importante excluir afectación corneal primaria, y un parámetro distintivo útil es la ausencia de agrandamiento corneal. Por ejemplo, las distrofias corneales congénitas como la distrofia polimorfa posterior (PPMD) suelen manifestarse en neonatos y niños como turbidez/haze corneal y son referidos en ocasiones como sospechosos de glaucoma.

Normalmente los neonatos presentan cámaras anteriores poco profundas. Se debe sospechar glaucoma cuando un neonato o un niño pequeño presenta una cámara anterior profunda con un agrandamiento corneal.

Para aquellos niños que no colaboran lo suficiente como para emplear una lámpara de hendidura portátil en la consulta, se puede emplear una lente de 20D asociada a una fuente de luz para examinar de manera menos precisa el segmento anterior. Durante la EBA se puede llevar a cabo un examen minucioso y preciso del segmento anterior empleando un microscopio o la lámpara de hendidura portátil.

La búsqueda de anomalías en el iris y en la pupila es esencial para determinar el tipo de glaucoma, dado que sugieren causas secundarias de glaucoma. Anomalías iridianas como las adhesiones a la córnea periférica pueden indicar la presencia de anomalía de Axenfeld- Rieger, especialmente en el contexto de embriotoxon posterior.

En el glaucoma congénito primario (GCP) el iris debe ser normal o puede asociarse a hipoplasia estromal, pérdida de las criptas iridianas, aspecto festoneado de la barrera pigmentada iridiana posterior y venas iridianas prominentes.

En la hipoplasia de iris congénita (en el contexto de antecedentes familiares importantes) se aprecia una hipoplasia distintiva en el estroma del iris. Una atrofia difusa del iris puede indicar una variedad sutil de aniridia, donde la atrofia o distorsión inferior hace pensar en un proceso colobomatoso.⁷²

Del mismo modo, cuando coexisten catarata congénita y glaucoma, esto puede influir en el diagnóstico, puesto que se han de considerar causas secundarias como el síndrome de Lowe o la rubeola congénita. Además, la presencia de catarata de cualquier origen puede afectar la elección del tipo de cirugía de glaucoma. Por ejemplo, se suele tender a emplear en estos casos dispositivos de drenaje dado que tienen una mayor posibilidad de controlar la PIO después de la lensectomía que una trabeculectomía. Por

otro lado, durante la cirugía se debe sospechar una subluxación de cristalino cuando se aprecia un incremento en el prolapso del vítreo, lo que supondrá un empeoramiento del pronóstico.

(3) **Gonioscopia**

En el ojo de un recién nacido normal, el iris periférico y el CC generalmente han retrocedido hasta al menos el nivel del espolón escleral, y con frecuencia se encuentran detrás de éste. La MT está poco pigmentada y puede ser difícil de identificar, pero el espolón escleral sí se identifica como una banda blanquecina. La inserción del iris en el ángulo es plana, por lo que el receso angular periférico generalmente está ausente en los ojos de los recién nacidos sanos. En contraposición, la inserción del iris en los ojos con GCP es más alta de lo normal. El iris periférico se inserta en la MT y el espolón escleral no es visible. El nivel de inserción puede variar en diferentes áreas del ángulo. En ángulos muy inmaduros, se puede encontrar un tejido pálido amorfo a nivel del ángulo.

Las anomalías angulares suelen ser bilaterales. Incluso en pacientes con glaucoma “unilateral”, los ojos adelfas suelen tener diámetros corneales aumentados pero los discos ópticos son normales. Se piensa que en estos ojos con la maduración postnatal posterior, se llega a conseguir un drenaje suficiente para disminuir la PIO, produciéndose de esta forma que la excavación del disco óptico revierta y se llegue a lo que se conoce como *detención espontánea*. A la vista de esto, siempre se debe examinar en cada revisión el ojo considerado como “normal” para confirmar la ausencia de glaucoma.

El propósito de la goniotomía es diferenciar entre glaucoma primario y secundario. Realizar un diagnóstico correcto permite llevar a cabo un adecuado manejo y determinar el pronóstico. Por ejemplo, cambios sutiles apreciados en la gonioscopia pueden indicar que el niño tenga una anomalía de Axenfeld Rieger en lugar de tratarse

de un GCP, siendo por tanto la respuesta a la cirugía angular menos efectiva. En los casos de glaucoma uveítico, la presencia de sinequias anteriores periféricas identificadas por medio de gonioscopia excluyen la cirugía en el ángulo. Por todos estos motivos, la gonioscopia debe realizarse al menos una vez siempre que sea posible.

La biomicroscopía ultrasónica (BMU) resulta útil en la exploración del segmento anterior, especialmente en aquellos casos en los que la córnea ha perdido la transparencia o es opaca.⁸⁷

La tomografía de coherencia óptica (OCT) portátil está en desarrollo y todavía debe probar su beneficio en el entendimiento de la anatomía del ángulo tanto en niños sanos como en niños con GCP.

(4) *Diámetro corneal*

El diámetro corneal normal horizontal de un neonato está en torno a 10mm, incrementando su tamaño aproximadamente 1mm durante el primer año de vida. Un diámetro corneal superior a 11mm en un recién nacido y mayor de 12mm en un niño de menos de un año es muy sugestivo de PIO elevada y si se presenta con estrías de Haab es diagnóstico.

5. TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO ESTRUCTURAL

a) TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

El diagnóstico de glaucoma infantil resulta complejo, sobre todo a la hora de objetivar el daño a nivel del nervio óptico (NO). El examen directo del NO o mediante estereofotografías es el patrón de oro y, en muchas ocasiones, la única forma de diagnóstico de daño glaucomatoso en niños, dado que los campos visuales en niños de corta edad pueden no ser fiables. Por ello, la búsqueda de medidas objetivas resultaría de gran ayuda en el caso del glaucoma pediátrico.

La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) proporciona medidas objetivas del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), tanto en adultos como en niños.

Al igual que con el glaucoma del adulto, el papel exacto de la medida semi-automática con OCT de la cabeza del nervio óptico y el análisis de la CFNR en el glaucoma infantil aún no se ha aclarado completamente. En teoría, una vez que un niño puede ser examinado cómodamente en la lámpara de hendidura, deberían ser capaces de someterse a las imágenes de disco óptico con OCT. Sin embargo, la obtención de imágenes con OCT requiere de cierta cooperación, fijación estable y bastante buena agudeza visual. La atención y el movimiento siguen siendo un problema, aunque en menor medida que en el caso de la perimetría, donde se precisa de una mayor cooperación y madurez del niño. Además, hay que resaltar que la OCT no es posible en presencia de nistagmo u opacidad significativa de medios.

Una limitación que impide la adopción más amplia del empleo de los dispositivos de imagen para el diagnóstico del glaucoma infantil es el hecho de que las bases de datos normativos no incluyen mediciones obtenidas de niños. Esta limitación, sin

embargo, no afecta a la comparación de las mediciones en serie, por lo que estos dispositivos se pueden utilizar para el seguimiento de los cambios estructurales en el tiempo.

Un estudio prospectivo observacional en niños con glaucoma confirmó que el espesor de la CFNR y las medidas del espesor macular disminuyen al aumentar la gravedad del daño glaucomatoso del disco medidos con el examen de estereofotografías.⁸⁸ Un seguimiento longitudinal de los ojos con glaucoma pediátrico, y las mediciones seriadas de SD-OCT en estos mismos ojos, evaluarán el uso de esta tecnología en el control de la progresión del glaucoma.

Otro estudio realizado en población pediátrica evaluó el espesor normal de la CFNR peripapilar y macular población en 83 niños sanos de 5-15 años con SD-OCT.⁸⁹ El espesor de CFNR ($107,6 \pm 1,2$ micras) resultó más grueso que el reportado en adultos. Se espera que estudios similares a este proporcionen los datos normativos necesarios para que la nueva generación de dispositivos SD-OCT resulten útiles en la detección de glaucoma en los niños. Una ventaja particular del SD- OCT es la rápida adquisición de las imágenes, lo que sugiere que puede ser útil en los niños más pequeños, en los que los movimientos y el mantenimiento de la atención resultan un problema.

Recientemente, los dispositivos SD-OCT portátiles se están empleando cada vez con más frecuencia para su uso en quirófano, lo que mejoraría la capacidad para evaluar la papila óptica en los bebés durante el examen bajo anestesia (EBA).

Se requiere una buena reproducibilidad y una baja variabilidad para medir con precisión la progresión del glaucoma. Existen estudios que han demostrado que la reproducibilidad de SD-OCT es muy buena para las mediciones en glaucoma tanto en adultos como en población pediátrica.⁹⁰

Un estudio de casos y controles llevado a cabo en un centro terciario en el sur de la India que incluía 45 ojos de 37 niños con glaucoma congénito primario (GCP) que se sometieron a cirugía y 72 ojos de 41 niños normales, encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros de SD-OCT entre ambos grupos.⁹¹

El uso del margen del disco óptico definido clínicamente para evaluar el anillo neuroretiniano parece que debe ser abandonado en favor del uso de la anchura de apertura mínima de la membrana de Bruch (BMO-MRW) medido con SD-OCT. El margen de disco tal como se define por el clínico no corresponde a un punto de referencia anatómica consistente y por lo tanto es esencialmente una construcción teórica sin sentido. Para ello, la cuantificación de cambio basado en la definición del clínico del margen del disco es propensa a errores. Al utilizar estereofotografías del disco óptico, los médicos definen el margen del disco como la cara interna del anillo de Elschnig, un anillo de color blanco reflectante interno a la terminación del epitelio pigmentario de la retina. Sin embargo, los estudios muestran que los diferentes médicos que ven la misma estereofotografía invariablemente marcarán su ubicación de manera diferente.

El límite exterior de tejido neural del disco tal como se define por SD-OCT es el borde más interno de la membrana de Bruch, la BMO, que puede ser invisible por oftalmoscopia o estereofotografías. Representa la abertura más estrecha a través de la cual pasa el tejido neural, y se trata de un parámetro fácil y fiable usando SD-OCT.

Todavía no se han llevado a cabo estudios empleando este *software* en niños pero parece que sería una herramienta muy útil para el seguimiento de la pérdida de tejido neural a nivel del nervio óptico.

Este dilema ya había sido planteado por Hess DB y su grupo,⁹² quienes encontraron una buena correlación entre las mediciones de la CFNR realizadas con OCT y la histología de la retina, pero que ya ponían en duda la precisión con la cual se definen los límites de la CFNR. Describían que una fuente potencial de error en la medición del espesor de la CFNR mediante OCT es la membrana limitante interna (MLI). La MLI contribuye a la reflectividad de la CFNR y puede variar mucho en sus propiedades ópticas, especialmente en casos de daño glaucomatoso.

La pérdida de la reflectividad de la CFNR en los casos de glaucoma avanzado puede hacer que sea difícil de medir con precisión su espesor mediante OCT. Hess DB y su grupo ya predecían que todavía no sabemos qué efecto tiene la MLI en la población pediátrica y de qué manera puede afectar en la obtención de estas mediciones.

Con todo lo anterior, parece que SD-OCT puede llegar a ser una herramienta valiosa en la población pediátrica con glaucoma, siendo un complemento a la exploración del nervio óptico y la estereofotografía.

Estudios futuros deben tener en cuenta la longitud axial (LA) y los límites del disco óptico. Así, el grupo de glaucomas debería ser emparejado con grupo de controles de LA similar para sacar conclusiones sobre la capacidad de diagnóstico de la SD-OCT y podría ser muy útil el empleo del nuevo *software* que incluye la medida de los márgenes del disco óptico empleando el límite de la membrana de Bruch.

b) TOPOGRAFÍA CORNEAL

Como hemos descrito previamente, el glaucoma infantil (GI) está asociada con varios cambios en la córnea que incluyen un aumento de su diámetro, edema estromal, estrías de Haab y alteración del grosor.⁹³⁻⁹⁶

Las alteraciones corneales en el GI no han sido estudiadas ni descritas en detalle en la literatura. Sin embargo, recientemente Patil y su grupo publicaron un estudio de

las características topográficas en GI empleando el topógrafo Orbscan.

Entre otros hallazgos, encontraron una aumento estadísticamente significativo en la elevación posterior de la córnea en ojos con GI en comparación con los ojos control que podría atribuirse al efecto mecánico del aumento de la PIO en la superficie corneal posterior de la córnea más flexible en los niños. Además, la presencia de estrías Haab se asoció con una elevación posterior de la córnea significativamente mayor. Describieron también un astigmatismo irregular más marcado en todos los ojos con GI que podría ser el resultado de una cirugía, de la presencia de estrías de Haab o de la opacificación de la córnea. El astigmatismo corneal irregular es una causa conocida de pérdida visual en el GI.⁹⁷

c) BIOMECÁNICA CORNEAL

El estudio de la biomecánica corneal está siendo objeto de interés en el campo del glaucoma tanto en población adulta como pediátrica. En el estudio incluido en la presente tesis doctoral encontramos una disminución en los parámetros biomecánicos de histéresis corneal y de factor de resistencia corneal (CH y CRF respectivamente) en pacientes con GCP en comparación con controles sanos. Nuestros resultados están en concordancia con estudios previos realizados en niños con glaucoma que demostraron que la CH se reduce considerablemente en estos pacientes en comparación con los ojos de niños normales.⁹⁸⁻¹⁰⁰ No se han demostrado valores de CH más reducidos con la presencia de estrías de Haab.¹⁰¹ En estudios anteriores relativos a la córnea no encontraron correlación entre la edad y CH.⁹⁸ En nuestro estudio, esta correlación se encontró en el grupo de control pero no en el grupo de GCP.

6. TRATAMIENTO

El glaucoma de la infancia es uno de los mayores retos en el campo del glaucoma, especialmente el manejo terapéutico. La cirugía es el principal tratamiento y prácticamente resulta inevitable en algún momento de la vida del niño. De la misma manera que existen diferentes formas de presentación de glaucoma en los niños, existen distintas aproximaciones en la cirugía. Considerando que existen múltiples opciones quirúrgicas y la necesidad de encontrar una estrategia a largo plazo, resulta esencial plantear algoritmos de actuación.

Al tratarse de cirugías especializadas, deben ser realizadas en la medida de lo posible por un cirujano experto en el campo del glaucoma infantil y en centros en los cuales el volumen de pacientes con esta condición sea grande, para que tanto la cirugía como la anestesia resulten seguras, tal y como recomienda el Consenso Internacional de Expertos en Glaucoma de la Infancia (Vancouver, julio 2013).⁷¹

No hay que olvidar que las cirugías en los niños presentan una mayor tasa de fracaso y de complicaciones en comparación con los resultados en adultos por muchos motivos, pero sobre todo debido a factores anatómicos derivados del agrandamiento del globo ocular y la respuesta cicatricial más agresiva que presentan los niños.

La falta de familiaridad con ojos buftálmicos se asocia a un mayor riesgo de complicaciones por lo que la técnica debe ser modificada y realizada de forma meticulosa para tratar de reducir la tasa de complicaciones al mínimo.

Una mayor distorsión y anchura en la anatomía del limbo en un niño con glaucoma hacen que la cirugía resulte diferente, por ejemplo porque el límite posterior del flap escleral en una trabeculectomía está generalmente más posterior con respecto a la córnea en comparación con los adultos debido a esta mayor anchura del limbo que

presentan los glaucomas infantiles. El espacio orbitario es más reducido, dificultando el acceso. Sin embargo, el factor más definitorio de la complejidad que entraña operar un ojo con glaucoma pediátrico es la esclera fina y de mayor elasticidad de estos pacientes.

Esta esclera presenta baja resistencia en el ojo buftálmico incrementando el riesgo de colapso de la cámara anterior y el posible avance hacia anterior de la cámara posterior causando un posible prolapso del iris y pérdida vítrea. Es esto lo que hace más arriesgada la cirugía en el GI, especialmente la hipotonía.

Otro de los aspectos a resaltar en el manejo quirúrgico infantil es la respuesta inflamatoria de mayor agresividad tras la intervención, lo que lleva a la obtención de tasas de éxito inferiores en comparación con los adultos. La gruesa capa de Tenon impide la filtración y contiene un gran reservorio de fibroblastos y fibrocitos implicados en la respuesta inflamatoria y la cicatrización excesiva.

Existen muy pocos estudios quirúrgicos aleatorizados en niños con glaucoma y también pocos en cuanto a tratamiento médico.^{102,103} En ausencia de estos estudios, el consenso resulta todavía más importante. En el V Congreso Internacional de Glaucoma de la Infancia (Vancouver, julio 2013) se presentó una guía terapéutica para esta enfermedad.⁷¹ A pesar de que la guía publicada tras la reunión recoge algoritmos terapéuticos, no pretende en ningún momento reemplazar el criterio individual de cada cirujano sino servir como apoyo o guía de la práctica más generalizada. Aunque la cirugía es la base terapéutica, el tratamiento médico juega un papel muy importante y presenta particularidades propias en los niños con glaucoma.

A continuación se presentan por apartados las diferentes técnicas quirúrgicas así como el tratamiento médico de una manera más detallada.

a) CIRUGÍA

(1) Cirugía angular

▪ **Goniotomía**

La cirugía angular es el procedimiento de elección en el GCP y la introducción de esta técnica por Otto Barkan en los niños cambió radicalmente el curso clínico de estos pacientes cuyo pronóstico a principios del siglo XX era muy pobre.

A pesar de que los resultados en adultos no habían sido buenos ¹⁰⁴, en 1942 Barkan presentó el éxito en la reducción de la PIO en 16 de 17 ojos con glaucoma congénito de los cuales 14 conservaron visión.¹³ Otto Barkman, mediante gonioscopia directa empleando unas lentes especiales resucitó la técnica de cirugía angular que consistía en realizar un corte a nivel angular y la llamó *goniotomía*.

La seguridad de la goniotomía depende fundamentalmente de una adecuada claridad corneal, pero también del mantenimiento de una cámara anterior (CA) profunda para visualizar correctamente las estructuras angulares y minimizar el trauma intraocular.

El problema de la goniotomía es que no puede llevarse a cabo en pacientes que presenten una opacidad corneal marcada que impida visualizar con claridad las estructuras angulares incluso tras la desepitelización corneal.

Las incisiones convencionales abarcan entre 90 a 120° del ángulo, pero el éxito se sabe que aumenta con la repetición del procedimiento en la parte del ángulo no intervenida previamente. Es en este contexto donde la técnica de trabeculotomía con sutura se describió como una alternativa a la cirugía angular convencional que es descrita en el siguiente epígrafe.

▪ Otras cirugías angulares

El siguiente avance importante en la cirugía angular fue en 1960 con la *trabeculectomía*. Fue descrita de manera simultánea e independiente por Redmond Smith,^{14,15} quien rompió la malla trabecular (MT) con una sutura de nylon, y por Hermann Burian¹⁶ quien en su lugar empleó un instrumento especialmente diseñado para la técnica llamado *trabeculoctomo ab externo*. Fue en 1962 cuando Allen y Burian, describieron el papel de la trabeculotomía en el glaucoma infantil.^{16, 17}

Harms y Dannhein modificaron la técnica añadiendo el tallado de un flap escleral superficial que permitía identificar el canal de Schlemm e introducir a través de él un trabeculoctomo modificado llamado *trabeculoctomo de Harms*. La ventaja de este tipo de trabeculotomía era que podía ser empleada en todos los casos de GI independientemente de la claridad de la córnea.

La necesidad de repetición de las goniotomías o trabeculotomías que alcanzaban un máximo de 90-120° hizo con el tiempo obvio que la actuación a lo largo de los 360° resultaría más eficaz. En 1995 Beck y Lynch propusieron la trabeculotomía circunferencial con una sutura de prolene de 6.0 de grosor.¹⁰⁵ Esta técnica parece tener más éxito puesto que evita algunas de las dificultades que se pueden encontrar con el uso del trabeculoctomo como por ejemplo las falsas vías.^{105,106}

Sin embargo, el éxito no se alcanza siempre con una incisión única y están descritas complicaciones causadas por esta técnica como hipotonía grave¹⁰⁷ o posicionamiento subretiniano de la sutura. Se ha descrito el uso de una fina fibra óptica iluminada como guía para facilitar y hacer más seguro el procedimiento.

Otros autores intentaron mejorar los resultados de la trabeculotomía combinando la misma con otros procedimientos. En 1980 Maul y colaboradores describieron la combinación de trabeculotomía- trabeculectomía combinada (TTC).¹⁰⁸

La TTC parece ser más efectiva que ambas técnicas por separado y como técnica de primera elección en poblaciones en las que el riesgo de fracaso de la cirugía sea muy elevado por una presentación más avanzada o agresiva, como por ejemplo en Oriente Medio y en India.

(2) Cirugía filtrante

La trabeculectomía es la cirugía de elección en los glaucomas pediátricos secundarios y en los casos de GCP en los cuales la cirugía angular ha fracasado o cuando la cirugía sobre el ángulo no es posible. Es también más apropiada cuando se necesita alcanzar un rango de PIO muy bajo en los casos avanzados o cuando la gravedad asocia un pronóstico malo, como por ejemplo, un diámetro corneal mayor de 14 mm.

Los mayores retos a la hora de realizar una cirugía filtrante en niños son: (1) mayor posibilidad de fracaso causado por una respuesta cicatricial más agresiva y una cápsula de Tenon más gruesa con una gran reserva de fibroblastos y (2) y una mayor tasa de complicaciones intra y postoperatorias principalmente causadas por motivos anatómicos de los ojos buftálmicos que tienen la esclera más fina y una menor rigidez escleral.

Los datos acerca del éxito a largo plazo de las trabeculectomías en niños son escasos.^{109,110} La Mitomicina-C (MMC) ha sido empleada en un intento de mejorar los resultados de la cirugía, pero hay conflictos en la literatura acerca de su utilidad,¹¹¹ a causa de la existencia de varias definiciones de éxito, edad de los pacientes y duración

del seguimiento. Sin embargo, lo que no es discutido es la asociación entre la formación de ampollas quísticas finas y avasculares en aquellas trabeculectomías en las que se emplean antimetabolitos. Este tipo de ampollas se sabe que tienen un mayor riesgo de complicaciones crónicas como la ceguera en relación con una infección de la ampolla con una incidencia reportada de 17% en niños.¹¹²

Las complicaciones crónicas en relación con las ampollas son especialmente significativas en niños como consecuencia de su largo tiempo de funcionamiento.

El conocimiento reciente de la importancia de la técnica quirúrgica de la trabeculectomía para la morfología de la ampolla ha conseguido que se produzca una gran disminución en las complicaciones crónicas relacionadas con la ampolla.¹¹³

Se han descrito una serie de modificaciones en la técnica filtrante para la obtención de una morfología de la ampolla más favorable.¹¹⁴ La ampolla ideal es aquella que es elevada y difusa, sin ninguna cicatriz restrictiva, la llamada “*ring of steel*”. La combinación de las siguientes tres técnicas parece que puede conseguir este objetivo: (1) realización del flap conjuntival con base en fórnix,¹¹³ dado que de esta manera se minimiza la posibilidad de que tenga lugar una cicatriz posterior que impida la correcta difusión del flujo como se observa con frecuencia en casos de incisiones conjuntivales posteriores con base del flan conjuntival en limbo, (2) área de tratamiento con antimetabolitos amplia,¹¹⁵ que dará lugar a una mayor área de difusión, y (3) obtención de un flujo posterior adecuado a través de un amplio flap escleral con incisiones laterales pequeñas, y con la colocación cuidadosa de una combinación de suturas fijas, ajustables y liberables para evitar las fugas de acuoso a nivel limbar.

(3) Dispositivos de drenaje

El implante de dispositivos de drenaje sigue formando parte del repertorio terapéutico en el glaucoma pediátrico puesto que representa la mejor opción para el control a largo plazo de la PIO en una pequeña proporción de pacientes cuya enfermedad progresa a pesar del tratamiento quirúrgico convencional. Además, esta cirugía está indicada cuando se presume una futura cirugía intraocular como por ejemplo la extracción de catarata, dado que controla mejor la PIO postoperatoriamente en comparación con la cirugía filtrante.

El umbral de indicación de implante de dispositivos de drenaje en el tratamiento de glaucomas pediátricos refractarios ha disminuido a lo largo de los años. Los motivos son que los resultados son más predecibles y definitivos que aquellos conseguidos con el tratamiento de ciclodiodo y seguramente mejores que la cirugía filtrante en niños.¹¹⁶

Además, permite el uso de lentes de contacto en afáquicos y el riesgo de infección a largo plazo es teóricamente inferior que en la trabeculectomía. No hay ensayos clínicos prospectivos randomizados comparando la cirugía filtrante con los dispositivos de drenaje en niños, y los datos retrospectivos publicados hasta la fecha resultan contradictorios.^{116,117} La opinión más generalizada es que es mejor implantar los dispositivos de drenaje cuanto antes con el objetivo de obtener un control temprano y definitivo de la PIO y de esta forma optimizar el pronóstico visual a largo plazo.

Hablando en términos de éxito quirúrgico, comparar las series de casos retrospectivos disponibles en la actualidad es difícil debido a la variedad de criterios de éxito y duración del tiempo de seguimiento, pero se pueden extraer ciertas conclusiones: (1) el éxito quirúrgico ronda el 80% en el primer año independientemente del tipo de dispositivo empleado, de modo similar a la tasa de éxito en adultos (2) la tasa de éxito disminuye con el tiempo de seguimiento, igual que en los adultos, y (3) la definición de

éxito incluye el uso de tratamiento médico dado que la mayoría de los pacientes lo requieren para lograr el control de la PIO tras la cirugía.¹¹¹

En la actualidad no hay datos disponibles sobre el uso adicional de Mitomicina C (MMC) en los implantes de drenaje en niños, pero es cierto que los dispositivos de drenaje con platos más pequeños en los que no se emplea antimetabolitos, como en los implantes de plato único de Molteno, son mucho más susceptibles al encapsulamiento con un control tensional pobre como consecuencia.

A pesar de que los dispositivos de drenaje parecen ofrecer el control más efectivo de la PIO a largo plazo en casos refractarios, se debe tener en cuenta que están asociados a tasas de complicaciones significativas. Los problemas suelen estar en relación con la hipotonía o con el tubo en sí mismo (por ejemplo oclusión, retracción, contacto corneal o iridiano) y pueden llevar a la pérdida visual.

Los ojos buftálmicos son especialmente propensos a complicaciones en relación a hipotonía debido a que la mayor rigidez escleral permite la fuga alrededor del tubo en su lugar de entrada, haciendo que de esta manera problemas como la efusión coroidea y la hemorragia supracoroidea sean más frecuentes, incluso cuando se emplean dispositivos de drenaje valvulados.

Hay algunas modificaciones que pueden minimizar la hipotonía intra y postoperatoria: un mantenedor de CA (cánula de Lewicky); una incisión para el tunel limbar larga y ajustada con una aguja de calibre 25; el uso de una sutura intraluminal (3/0 Supramid); una sutura externa de ligamiento (6/0 vicryl),¹¹⁸ y empleo de viscoelástico o gases intraoculares como 20% C3F8 en la cámara anterior si fuese necesario.

Para minimizar las complicaciones relacionadas con el tubo en sí mismo, se debe tener cuidado en lo siguiente: exposición del mismo tallando para evitarlo un túnel

escleral a 1-2 mm del limbo; contacto del tubo con la córnea dirigiendo la aguja 25g lejos de la córnea, cerca y de modo paralelo al iris una vez que se ha entrado en la CA; oclusión del tubo por el iris biselando el tubo y orientando la región biselada del mismo hacia la córnea y la retracción del tubo dejando al menos 2 mm de longitud de tubo en la CA.

La oclusión del tubo por el vítreo en los casos de afaquia se previene realizando una vitrectomía anterior minuciosa. Si se emplea viscoelástico y se deja en el ojo, una burbuja de aire estéril es útil para evitar los picos de presión postoperatoria.

(4) Ciclodestrucción

La realización de procedimientos ciclodestructivos se ha descrito en los casos de ojos ciegos dolorosos, ojos con potencial visual pobre, y ojos en los cuales la cirugía no se puede llevar a cabo o tiene un pronóstico malo (por ejemplo en conjuntivas con una marcada fibrosis).

El láser de diodo transescleral de contacto (810 nm) se emplea cada vez más en comparación con el láser Nd:YAG y en comparación con la ciclocrioterapia como método de ablación del cuerpo ciliar. Además de ser portátil y compacto, el láser de diodo tiene la ventaja de mejorar la penetración y transmisión con la compresión conjuntival y escleral, y presenta una absorción más selectiva por parte del cuerpo ciliar, causando una necrosis coagulativa. En consecuencia, resulta mejor tolerado y con un menor índice de complicaciones cuando se compara con el láser de Nd: YAG y con la ciclocrioterapia.¹¹⁹⁻¹²² Tiene un resultado satisfactorio en cuanto al efecto reductor de la PIO a corto plazo con un aparentemente bajo riesgo de complicaciones graves (incluyendo tisis) y una rehabilitación rápida.^{121,122}

Sin embargo, las desventajas incluyen la necesidad de repetir el proceso para lograr mantener un control de la PIO, lo que probablemente aumente la probabilidad de tisis, y también el requisito de tratamiento médico después del tratamiento con láser. Es importante utilizar la transiluminación en los ojos buftálmicos para evitar el tratamiento inadvertido de la base iris.

El uso endoscópico del láser de diodo se llevó a cabo en una serie de 36 ojos, con una tasa de éxito acumulado de 43% similar a la de diodo convencional y a la del láser Nd: YAG, pero presentando una menor tasa de necesidad de retratamiento.¹⁰¹ El mayor inconveniente de esta técnica es el enfoque intraocular, que puede aumentar el riesgo de infección, formación de cataratas y otras complicaciones quirúrgicas importantes como desprendimiento de retina en pacientes afáquicos.

Otra de las consideraciones a tener en cuenta con los procedimientos ciclodestructivos es el hecho de que predispone al ojo a una situación de hipotonía crónica e hiposecreción acuosa y al posible fracaso del implante de un dispositivo de drenaje si fuera necesario por fibrosis del tejido.¹²²

b) *TRATAMIENTO MÉDICO*

El tratamiento médico en pacientes con glaucoma pediátrico en muchas ocasiones juega un papel complementario. En los casos de GCP, puede emplearse antes de la cirugía para mejorar la visualización del ángulo durante la cirugía angular al aclarar la córnea reduciendo el edema.

De manera postoperatoria, puede emplearse como adyuvante para maximizar la reducción de la PIO. También juega un papel importante cuando la cirugía es de alto riesgo o no es posible por problemas médicos en los cuales la anestesia supone un riesgo para la vida.

En glaucoma infantil secundario, es considerado tratamiento de primera línea, pero en casos congénitos o en algunos casos infantiles, la cirugía puede resultar inevitable. Los niños no suelen ser incluidos por las agencias reguladoras en estudios de aprobación de medicación para el glaucoma, pero se ha obtenido evidencia científica en la literatura de su uso en niños. En la tabla 15 resume las indicaciones del tratamiento médico y los efectos secundarios más frecuentes.¹²³

El uso de timolol en pacientes con glaucoma pediátrico ha sido estudiado ampliamente en comparación con otros agentes. Los niveles de timolol en plasma en un niño tras la instilación de una gota de tratamiento tópico al 0.25% son muy superiores a los encontrados en adultos tras la instilación de una concentración de 0.5%,¹²⁴ y se cree que aumentan el riesgo de efectos adversos como broncoespasmo y bradicardia.

En vista de esto, se ha popularizado el uso en niños de betaxolol (agonista selectivo b1) y el gel de timolol de 0.25% como alternativa por su menor absorción sistémica y la ventaja de tratarse de una única dosis al día. Sin embargo, la reciente introducción del timolol 0.1% ha sido muy útil en el empleo en neonatos y niños por tener estos pacientes un perfil de riesgo superior. La retirada del exceso de gotas y la oclusión del punto lacrimal puede reducir la absorción sistémica y por ello debe ser explicada a las familias.¹²⁵

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos son útiles como medicación de segunda línea, o cuando los beta- bloqueantes están contraindicados. En un estudio multicéntrico, doble ciego randomizado, se encontró que la dorzolamida era bien tolerada y efectiva hasta durante tres meses en niños de menos de 6 años.¹²⁶

De un modo parecido, se demostró que la dorzolamida tópica reduce de modo significativo la PIO media basal en población de glaucoma pediátrico, pero de un modo menos efectivo en comparación con la acetazolamida sistémica (27 frente a 36%).¹²⁷

Además, el uso de acetazolamida se limitó por la incidencia significativa de efectos adversos sistémicos. La brinzolamida es mejor tolerada dado que es menos irritante. Sin embargo, se ha de tener precaución con el uso tópico de inhibidores de la anhidrasa carbónica cuando la función endotelial está comprometida.

Es posible que latanoprost resulte menos efectivo en niños tanto en monoterapia como en combinación con otras medicaciones.¹²⁸ Existe evidencia que sugiere que es menos efectivo en pacientes con Sturge-Weber¹²⁹ y que su eficacia disminuye con el tiempo cuando se emplea como terapia adyuvante.¹³⁰ Sin embargo, se necesitan más estudios en niños.

Se debe avisar a los padres acerca de la posibilidad de crecimiento e hiperpigmentación de las pestañas y del potencial cambio de coloración permanente del iris.¹³¹ Los efectos adversos a largo plazo no son bien conocidos.

Tabla 15. Indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios del tratamiento tópico en el glaucoma de la infancia.

Medicación	Indicaciones	Contraindicaciones/efectos adversos
Beta- bloqueantes -No selectivos (timolol, levobunolol, carteolol) -B1 selectivos (betaxolol)	1ª línea en GCP 2ª línea en GJAA No cardio-selectivos son más efectivos. Usar β -bloqueantes cardio-selectivos en pacientes con asma	Efectos sistémicos: broncoespasmo, bradicardia Evitar en prematuros y en niños con historia de vías aéreas reactivas Empezar por la dosis de menor concentración 0,1%
Inhibidores de la anhidrasa carbónica -Tópicos (dorzolamida o brinzolamida) 2-3 veces al día -Oral (acetazolamida 10-20mg/Kg/día de 2-4 veces al día, metazolamida)	1ª y 2ª línea en GCP Tópicos mejor tolerados pero no tan eficaces, pueden usarse orales y tópicos si es necesario	Tópicos sistémicamente seguros Evitar en descompensación corneal especialmente en trasplante de córnea Dorzolamida menor tolerada que brinzolamida Posible acidosis metabólica con terapia oral, infrecuente en recién nacidos con tratamiento tópico
Mióticos -Pilocarpina	Pilocarpina después de cirugía angular y a veces en GJAA, menos eficaz en GCP	Efectos sistémicos: diarrea, cefalea, miopización y posible desprendimiento de retina
Agonistas adrenérgicos -Compuestos de epinefrina	Raramente usados Limitada eficacia	Efectos sistémicos: hipertensión, taquicardia
Alfa2-agonistas -Apraclonidina 0,5% -Brimonidina 0,1%	Preoperatoriamente en cirugía angular y en el postoperatorio de trasplante corneal 2ª y 3ª línea en GJAA	No usar en niños menores de 40lbs de peso por riesgo de hipotensión, hipotermia, hipotonía y apnea; especialmente si usan β -bloqueantes tópicos
Prostaglandinas -Latanoprost, travoprost, bimatoprost	1ª, 2ª y 3ª línea en GJAA	Ojo rojo, crecimiento de pestañas, atrofia grasa orbitaria No usar en uveitis

c) Estado actual del tratamiento en glaucoma infantil

Ha habido muchos avances recientes en el manejo de los glaucomas pediátricos y en particular en el campo de la cirugía, que han mejorado significativamente el pronóstico de estos casos que a menudo resultan difíciles y desafiantes para el oftalmólogo.¹³²

Sin embargo, son necesarias nuevas investigaciones y ensayos clínicos que puedan proporcionar un nivel de evidencia científica más homogéneo y fiable.

Una revisión reciente sobre cirugía del glaucoma pediátrico incluyó seis ensayos clínicos, dos de los cuales eran controlados cuasialeatorios,^{133,134} y los otros cuatro controlados aleatorios.¹³⁵⁻¹³⁸ Cuatro de ellos fueron llevados a cabo en el Medio Oriente y los dos restantes en los EE.UU. Hubo un total de 61 niños (102 ojos) inscritos en los seis ensayos (rango de 7 a 20 niños por ensayo); todos menores de cinco años de edad. Los criterios de inclusión para los cinco ensayos clínicos con ojos pareados fueron niños con glaucoma congénito bilateral. El sexto ensayo incluyó un ojo de cada niño diagnosticado con glaucoma congénito bilateral.¹³⁵

No hubo dos ensayos que compararan las mismas intervenciones quirúrgicas. Anderson¹³⁸ comparó trabeculotomía en un ojo frente goniotomía en el otro ojo del mismo niño al mismo tiempo; Biedner¹³³ comparó la cirugía combinada trabeculotomía-trabeculectomía con trabeculotomía sencilla; Catalano¹³⁴ comparó un goniotomía frente a dos goniotomías; Nouredin¹³⁶ comparó trabeculotomía frente viscocanalostomía; y Senft¹³⁷ comparó goniotomía quirúrgica bajo anestesia general versus neodimio-YAG láser goniotomía bajo sedación oral con clorhidrato. Bayoumi¹³⁵ comparó trabeculectomía trabeculotomía combinado con Mitomicina C (CTTM) frente CTTM con esclerectomía profunda (CTTM DS).

Como resumen los autores de la revisión concluyeron que no había pruebas suficientes para determinar si alguna técnica quirúrgica en particular resultaba superior a otra en GCP. Ninguno de los seis ensayos clínicos comparó el mismo par de cirugías, limitando de esta manera la capacidad para sintetizar los hallazgos. Además, el reducido número de niños en cada ensayo (entre 7 a 20) resultó insuficiente para detectar diferencias entre los procedimientos de estudio. Sin embargo, se pudieron extraer algunas conclusiones, como por ejemplo que los dos efectos adversos más frecuentes reportados en todos los estudios fueron hifema (7 ojos) y ampollas de filtración planas difusas (4 ojos).

Los autores afirman que la calidad de los ensayos incluidos no fue satisfactoria, siendo más de la mitad de los dominios incluidos juzgados como poco claros debido a la mala presentación de los informes.

Esta revisión confirma la escasez de investigación sistemática como para proporcionar información fiable sobre los beneficios y riesgos relativos de diferentes procedimientos quirúrgicos en el campo del glaucoma congénito. Este es debido a que se trata de una enfermedad rara que precisa de formación especializada adicional en el campo de la cirugía de glaucoma pediátrico.

Las tasas de éxito quirúrgico para goniotomía frente trabeculotomía no pudieron ser comparadas en base a los datos disponibles. Esto se debe a que en los casos de glaucomas más graves o con pérdida de transparencia corneal, puede ser técnicamente imposible realizar un goniotomía, pero en cambio, una trabeculotomía sí puede ser realizada.

La combinación trabeculectomía-trabeculotomía se utiliza en varios países con buenos resultados, pero hay escasez de estudios fiables prospectivos que comparen esta técnica con otros tipos de cirugía angular.

Los autores concluyen que hay considerables lagunas en el conocimiento del tratamiento del GCP y que considerando la multitud de opciones quirúrgicas disponibles, la investigación futura debería dirigirse a determinar cuál de ellas funciona mejor. Sería de gran interés saber si cirugías filtrantes, tales como la trabeculectomía, se deben utilizar en lugar de o además de las cirugías angulares, como la goniotomía o la trabeculotomía. Considerando la rareza de la enfermedad, posiblemente un estudio multicéntrico, internacional, podría ser la única manera de reclutar suficientes participantes para un ensayo clínico en el que se comparen varios enfoques quirúrgicos, con estratificación por gravedad con el objetivo de proporcionar resultados estadísticamente válidos.

Una recomendación para futuros ensayos sería calcular el tamaño muestral necesario para asegurar que los resultados tienen el poder suficiente para detectar diferencias entre los grupos. Con el fin de comparar diferentes técnicas quirúrgicas, las medidas de resultado y seguimiento en el tiempo se deben considerar en la planificación de la investigación para que sean comunes. Además, los ensayos deberían tener por lo menos un año de seguimiento, con criterios de valoración primarios en tres a cinco años para establecer efectos a largo plazo.¹³⁹

Otros grupos de trabajo se han centrado en la búsqueda de la opción más segura en caso de fracaso de la primera intervención quirúrgica, escenario no poco frecuente en los casos de glaucoma pediátrico. A pesar de que la cirugía angular, como se ha señalado con anterioridad, parece ser el procedimiento quirúrgico de elección en glaucoma congénito, no siempre se alcanza el éxito utilizando esta técnica. Por lo general, la trabeculectomía con o sin MMC suele ser la siguiente opción de tratamiento.

Las tasas de éxito reportadas de tratamientos para GCP refractaria muestran gran variación (39% a 94%) en función del grupo de estudio, cirujano, criterios de éxito, y período de seguimiento.¹⁴⁰⁻¹⁴⁶ Sin embargo, cuando la trabeculectomía realizada como una segunda operación también falla, no está claro cuál sería la siguiente mejor opción, si una trabeculectomía adicional o la implantación de un dispositivo de drenaje.

Una revisión retrospectiva reciente de una serie de casos basada en 31 cirugías oculares en 20 pacientes con GCP que fueron sometidos a trabeculectomía o implante de válvula de Ahmed después de una trabeculectomía fallida previa con mitomicina C no encontró diferencia significativa en el resultado quirúrgico entre ambas técnicas. Sin embargo, el grupo de la trabeculectomía demostró una mayor prevalencia de complicaciones como endoftalmitis postoperatoria.

Se sigue necesitando investigación adicional para encontrar la mejor opción para tratar aquellos pacientes con GCP en los que ha fallado una cirugía de glaucoma previa.¹⁴⁷

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El glaucoma de la infancia supone un reto diagnóstico y terapéutico. Evitar la progresión de la enfermedad y las consecuencias de la misma es complejo en muchas ocasiones por la dificultad que supone obtener una evaluación precisa.

En la actualidad la medida de la PIO junto a la exploración clínica sigue siendo la forma de evaluación de estos pacientes.

La búsqueda de nuevos métodos de diagnóstico y de detección de progresión en este campo suponen un beneficio claro con el objetivo de mejorar los resultados terapéuticos, retrasar o frenar la progresión en un intento de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

- **Estudio I:** Analizar y comparar los parámetros de biomecánica corneal (CH y CRF) y las medidas de PIO proporcionadas por ORA (PIOcc y PIOg) en pacientes con glaucoma de la infancia frente a controles sanos de la misma edad.

- **Estudio II:** Determinar el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) en glaucomas infantiles frente a individuos sanos.

- **Estudio III:** Determinar la utilidad de la medición de hemoglobina papilar (ONH Hb) mediante análisis retinográfico empleando el programa Laguna ONhE.

- **Estudio IV:**
 1. Analizar y describir las características clínicas y topográficas corneales en ojos de pacientes con glaucoma infantil (GI).
 2. Analizar la dependencia de la histéresis corneal (CH) determinada mediante el analizador de respuesta ocular (ORA), del espesor corneal central (ECC), determinado mediante Pentacam, en una muestra de pacientes con glaucoma congénito (casos) y otra de sujetos sanos (controles) pareados por edad y sexo.

- **Estudio V:** Elaborar el mejor modelo para diferenciar entre casos y controles mediante un análisis multivariable que incluya las variables con una mayor capacidad discriminativa.

MATERIAL Y METÓDOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han llevado a cabo cinco estudios acerca de las características estructurales de sujetos con GI. Todos ellos presentan unos criterios de selección de los sujetos similar y una parte de la metodología es común para todos.

A continuación se presenta el material y métodos común a los cinco estudios y posteriormente en cada uno de ellos se describen los matices en cada uno de los estudios que se separan de los criterios generales.

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Los pacientes fueron reclutados de la Unidad de Glaucoma del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, y los sujetos sanos fueron reclutados entre los pacientes que acudieron para una revisión oftalmológica rutinaria. Desde marzo de 2014 a febrero de 2015, dos muestras independientes de individuos sanos y pacientes consecutivos con GI fueron reclutados de modo prospectivo.

- Los criterios de inclusión requeridos en sujetos sanos fueron los siguientes:
 - Ausencia de sospecha clínica de glaucoma u otra patología ocular, con nervios ópticos y retinas sin alteraciones.
 - Historia familiar de glaucoma negativa.
 - Discos ópticos con una excavación papilar < 0.5 , asimetría papilar ≤ 0.2 , y sin adelgazamiento focal del anillo neurrretiniano, hemorragia o palidez de disco óptico.

- Los criterios de inclusión de los GI fueron los siguientes:
 - Evidencia clínica de glaucoma considerada como $PIO > 21$ mm Hg en tres o más visitas, conjuntamente con cambios en el nervio óptico considerados como glaucomatosos.
 - Diagnóstico de glaucoma de la infancia previo con PIO controladas tras tratamiento médico o quirúrgico.
 - Excavaciones papilares >0.5 acompañadas de daño glaucomatoso adicional, como PIO elevadas, buftalmos o estrías de Haab, cambios documentados en la apariencia del nervio óptico a lo largo del tiempo, o pérdidas de campo visual fiables.

- En el grupo GI los criterios de exclusión fueron:
 - Cirugía ocular en los seis meses previos al inicio del estudio
 - Cualquier situación que hiciera imposible la obtención de imágenes de calidad suficiente como la pérdida de transparencia de la córnea, nistagmo o ausencia completa de fijación.

2. PROTOCOLO EXPLORATORIO COMÚN

- Las siguientes pruebas son llevadas a cabo en todos los sujetos:
 - Historia médica y ocular.
 - Biomicroscopía de cámara anterior incluyendo la evaluación de los párpados, conjuntiva, limbo, cornea, cámara anterior y vítreo.

- Tonometría de aplanación Goldmann versión portátil tipo Perkins
- Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, Nueva York)

Para evitar factores de confusión como la variación diurna de la PIO, todas las visitas se realizan en horario de mañana. Además se establece un periodo de descanso entre tonómetros de al menos cinco minutos.

- Medida de los parámetros corneales mediante Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemania)
- Retinografías utilizando una cámara no midriática Canon CD-Dgi (Canon Inc., Tokio, Japón).

NOTA: Las medidas con todos los dispositivos a estudio fueron llevadas a cabo por la misma persona en todos los casos para eliminar el factor de variabilidad inter-explorador.

- Oftalmoscopia directa e indirecta con lente de 90D y 20D para valorar el polo posterior, mácula y papila.

NOTA: Los sujetos fueron dilatados después del examen de la tonometría, la medida de topografía corneal con Pentacam y la obtención de las retinografías.

3. CALENDARIO DE VISITAS

Todos los estudios presentados requieren de una visita única en la cual se lleva a cabo la exploración clínica rutinaria y las exploraciones complementarias para la elaboración de los estudios presentados.

4. TIPOS DE ESTUDIO

▪ ESTUDIO I

Análisis de las diferencias en histéresis corneal (CH) y factor de resistencia corneal (CRF) medidos con el analizador de respuesta ocular (ORA) en sujetos con glaucoma de la infancia frente a controles sanos. Medida de la PIO proporcionada por ORA frente a la tonometría de aplanación Perkins para determinar el grado de correlación de ambos dispositivos.

Estudio transversal realizado sobre 118 ojos de 78 pacientes con GI y sobre 103 ojos de 53 sujetos sanos. En todos ellos se llevó a cabo la medida de la PIO con Perkins y se realizó evaluación con ORA. El dispositivo ORA emplea los picos de aplanación para generar la PIO compensada corneal (PIOcc), que es independiente del grosor corneal, y la PIO correlacionada con Goldman (PIO g), que está influida por el grosor corneal.

Analizamos las diferencias de biomecánica corneal y de PIO entre ambos grupos de estudio así como la correlación entre las medidas de PIO proporcionadas por ORA (PIOcc y PIOg) con las medidas con tonometría de aplanación Goldman en su versión portátil tipo Perkins.

▪ ESTUDIO II

Evaluación del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) en sujetos con GI empleando la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT).

Estudio transversal en el cual 59 ojos de 59 sujetos diagnosticados de GI y 87 ojos de 87 sujetos sanos se evaluaron con SD-OCT para determinar el grosor de la CFNR. Se recogieron las medidas del grosor global de CFNR así como el grosor de los seis sectores que proporciona SD-OCT (temporal, nasal, supero-temporal, infero-temporal,

supero-nasal e infero-nasal) en ambos grupos. Se analizaron las diferencias entre ambos grupos. La edad a la que se llevó a cabo la primera cirugía, el número total de cirugías, y el número de diferentes tratamientos tópicos hipotensores fue evaluado en el grupo de GI para determinar la influencia de estos parámetros en el grosor de la CFNR.

▪ ESTUDIO III

Evaluación de la capacidad diagnóstica de la medida de la cantidad de hemoglobina papilar (ONH Hb) mediante análisis retinográfico en glaucoma de la infancia (GI) con el programa Laguna ONhE. El *software* proporciona dos índices diagnósticos de glaucoma: la excavación copa-disco estimada (C/D) y la función discriminante de glaucoma (GDF).

Estudio transversal donde se realizaron las medidas sobre retinografías empleando el programa Laguna ONhE en 108 ojos de 68 sujetos sanos y 88 ojos de 64 pacientes con GI. Las variables recogidas fueron: C/D, GDF, cantidad de ONH Hb global y en la región papilar vertical. Se analizaron las diferencias de todos los parámetros recogidos entre ambos grupos.

▪ ESTUDIO IV Y V

Estudio observacional prospectivo en el cual 94 ojos de 55 pacientes con GI y 66 ojos de 34 sujetos sanos fueron evaluados con ORA y Pentacam.

Se compararon parámetros topográficos entre ambos grupos; se estudió la relación entre el ECC con la CH mediante la realización de dos modelos de regresión lineal, y se elaboró un modelo de regresión binaria logístico multivariable para determinar la capacidad de discriminación entre sujetos con GCP y sanos de los parámetros corneales morfométricos y biomecánicos.

5. CONSENTIMIENTO INFORMADO

A todos los participantes adultos de los estudios se les solicitó permiso para ser incluidos en el estudio mediante un consentimiento informado y, en caso de tratarse de pacientes menores de 18 años, se obtuvo un consentimiento informado por escrito de los padres o del tutor correspondiente. Además, a los menores a partir de los 12 años se les proporcionó un documento de asentimiento informado en el que se explicaban los detalles del estudio de manera adaptada (anexos 1 y 2).

Se comunicaba a los participantes la posibilidad de abandonar el estudio en cualquier momento y sin necesidad de justificación, sin perjuicio de la atención médica que el sujeto recibía.

Todos los documentos (consentimiento informado y asentimiento informado) fueron aprobados previamente por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos. En el diseño y realización de todos los estudios se cumplió con todos los principios éticos incluidos por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki en relación a la investigación médica en seres humanos.

Se consideró la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial, que vincula al médico con la fórmula “velar solícitamente y ante todo por la salud del paciente”, y el Código Internacional de Ética Médica.

En todo momento los estudios se sometieron a normas éticas que garantizaban el respeto a todos los seres humanos y la protección de su salud y sus derechos individuales, conociendo los requisitos éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos.

6. DISPOSITIVOS EMPLEADOS

i. Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, Nueva York)

El dispositivo ORA emplea un pulso rápido de aire para mover la córnea hacia dentro y hacia fuera bajo la fuerza mediada por un proceso de aplanación dinámica bidireccional. Un sistema electro-óptico monitoriza los cambios en la forma de la córnea. La presión de aplanación es registrada en dos puntos: cuando la córnea está flexionada hacia dentro (P1) y cuando la córnea está volviendo a su estado normal (P2).

Debido a la resistencia a la flexión del tejido, existen retrasos en los tiempos esperados cuando la córnea se deforma y vuelve a su estado inicial y la diferencia en la presión de aplanación en estos dos puntos es la que determina la histiéresis corneal ($CH=P1-P2$). El promedio entre estas dos presiones se considera un valor reproducible a la presión intraocular obtenida con tonómetro de Goldmann (IOPg). Un valor llamado presión intraocular corneal corregida (IOPcc) se obtiene mediante la fórmula $P2 - K \times P1$, donde P1 y P2 reflejan, respectivamente, la primera y segunda presión de cada evento de aplanamiento y K es una constante cuyo valor es 0,43.

La IOPcc representaría un valor de presión intraocular sin estar influenciado por la resistencia corneal durante el fenómeno de aplanamiento, es decir, sería una PIO independiente de las propiedades corneales.¹⁴⁸

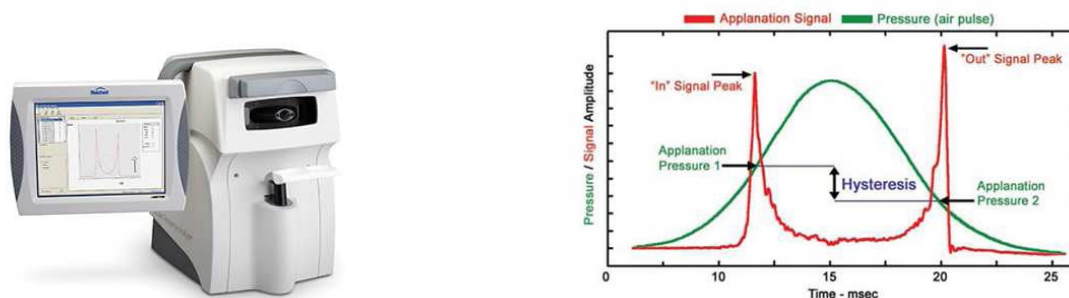


Figura 12. Imagen del dispositivo (izquierda) y ejemplo de una gráfica (derecha).

Por último, el ORA también proporciona la medición del factor de resistencia corneal (CRF), calculado con la fórmula $P1 - 0,7 \times P2$. Es un indicador que engloba tanto la viscosidad como la elasticidad de los tejidos corneales. Como es de esperar se correlaciona significativamente con el ECC y la IOPg pero no con la IOPcc.

La diferencia entre la CH y el CRF radica principalmente en que la CH representa la capacidad de los tejidos corneales de absorber energía cuando se aplica a estos una fuerza, en cambio el CRF, abarca toda la respuesta de la córnea frente a la misma fuerza aplicada, incluyendo, por lo tanto, la resistencia elástica. La CH no se correlaciona fuertemente con la IOP, sin embargo, el CRF se relaciona significativamente con ésta.

La versión 2.0 de ORA tiene un *software* único que identifica la mejor señal medida, que de forma automática aparece en la pantalla tras la exploración. Para asegurar la fiabilidad de las medidas se emplea el Waveform Score (WS), que se presenta en una escala de cero (0) a diez (10), siendo la fiabilidad mayor cuanto mayor es el valor obtenido.

ii. Tomografía Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT; software version 5.4; Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Alemania)

Este dispositivo combina la adquisición de imagen de fondo de ojo mediante un oftalmoscopio confocal de barrido de láser diodo con una longitud de onda de 870nm, con imágenes de sección transversal mediante un tomógrafo de coherencia óptica *Spectral Domain* (SD-OCT). Presenta una velocidad máxima de adquisición de los cortes tomográficos con una resolución axial de 3µm. Durante el proceso de obtención de los cortes tomográficos, el nivel de calidad se muestra a tiempo real, pudiendo oscilar entre 0 (mala calidad) y 40 dB (calidad excelente).

Las medidas de grosor de la CFNR se realizaron empleando cortes circulares con un ángulo de corte de 12 grados que, asumiendo una curvatura corneal estándar de 7.7mm, proyectaría un círculo de 3.5mm de diámetro en la retina. Se obtuvo un círculo completo de grosor de CFNR de 780 cortes tomográficos peripapilar de 360°.

La plataforma Spectralis divide este círculo peripapilar en seis regiones que incluyen: grosor del cuadrante temporal (sector de 90°), grosor del cuadrante superotemporal (sector de 45°), grosor del cuadrante superonasal (sector de 45°), grosor del cuadrante nasal (sector de 90°), grosor del cuadrante inferonasal (sector de 45°), y grosor global (grosor de todos los sectores o de los 360°), que se indica como un número en el centro (figura 13).

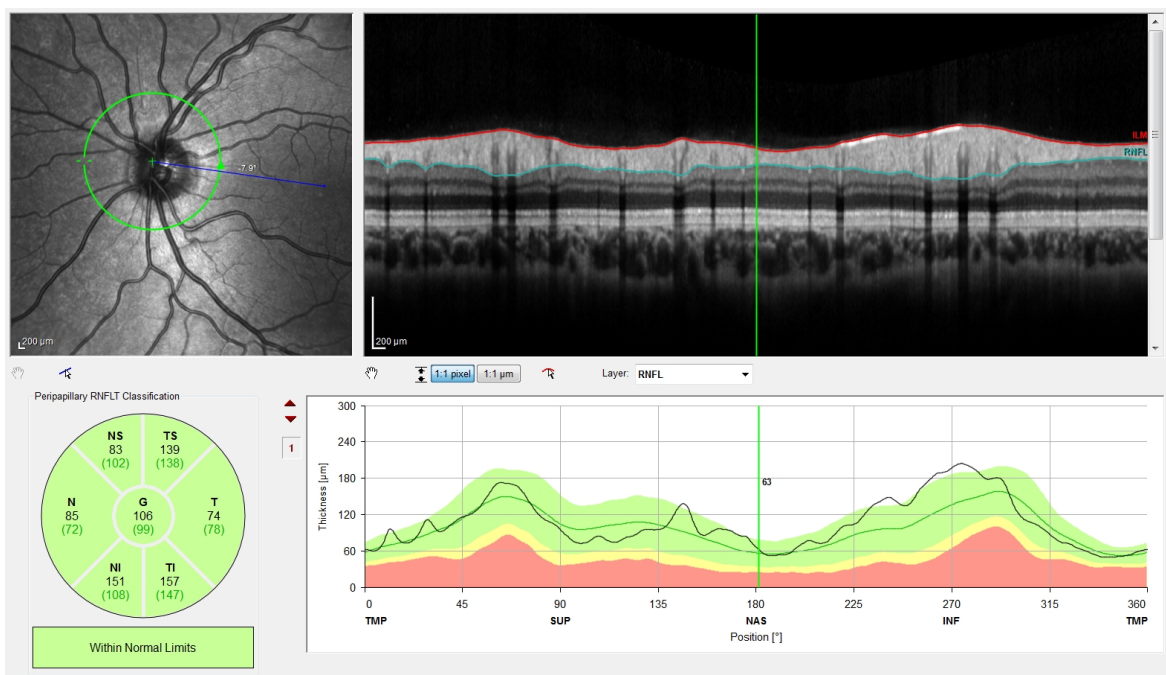


Figura 13. Ejemplo de análisis de capa de fibras de retina peripapilar proporcionado por el dispositivo Spectralis. Los números que aparecen justo debajo del nombre de cada sector son la media del grosor de capa de fibras del sector correspondiente (micras). Los números que aparecen entre paréntesis representan el grosor medio en adultos de la base de datos de normalidad de Spectralis.¹⁴⁹

iii. Laguna ONhE ('optic nerve hemoglobin'; Insoft SL, Tenerife, España)

El programa Laguna ONhE analiza tres componentes del color de las fotografías de ONH: azul, verde y rojo. Las áreas de la ONH con alto contenido de Hb reflejan fundamentalmente la luz roja. Por el contrario, las zonas con baja Hb reflejan una menor proporción de color rojo en comparación con el verde y el azul.

Mediante el uso de diferentes concentraciones o diferentes espesores de varias diluciones de glóbulos rojos, se puede comprobar experimentalmente la capacidad de determinación de la cantidad de Hb en las imágenes fotográficas.¹⁵⁰⁻¹⁵²

El *software* de Laguna ONhE utiliza algoritmos matemáticos para la segmentación automática de los diferentes componentes de la ONH para llevar a cabo una delimitación semiautomática del límite de ONH e identificar los vasos papilares.

Por lo tanto, se definen dos áreas en ONH: los vasos centrales y el propio tejido de ONH. El resultado obtenido en los vasos se usa como valor de referencia para el cálculo del contenido de Hb en el tejido papilar sano y excavación papilar.

La imagen de la papila se divide automáticamente en ocho sectores radiales de 45 grados, y también se definen dos anillos concéntricos utilizando 1/3 y 2/3 de radio del disco, obteniendo el promedio de Hb y la Hb en los 24 sectores como se muestra en la figura 14.

Finalmente, la influencia del estado del cristalino se compensa mediante el análisis de las diferencias entre los componentes verde y azul antes de calcular los resultados de la cantidad de Hb. Los componentes azul, verde y rojo se evalúan con el programa de procesamiento de imágenes Matlab (The MathWorks, Incorporación, Natick, Massachusetts, EE.UU) y lenguajes de programación Java (*Oracle Corporation, Redwood Shores, California, Estados Unidos*).

Laguna ONhE ofrece un valor de cociente de excavación papilar denominado C/D basado en una estimación de las concentraciones de Hb de las regiones papilares del eje vertical. Se calcula la Hb media de varios sectores verticales agrupados por su localización central, intermedia o periférica para ver su distribución desde el centro hasta la periferia.

Generalmente la Hb disminuye desde la periferia hacia el centro. Se establecen como normales cifras de C/D menores de 0,64.

Laguna ONhE proporciona un índice llamado de la función discriminante Glaucoma (GDF), que combina la pendiente Hb, obtenida a través de análisis de

regresión múltiple de la Hb estimada para cada sector del meridiano vertical, con la media de cantidad de Hb determinada en los sectores 8 y 20. GDF se considera normal cuando es mayor de cero y sospechoso de glaucoma si es menor o igual a 0 (figura 15).

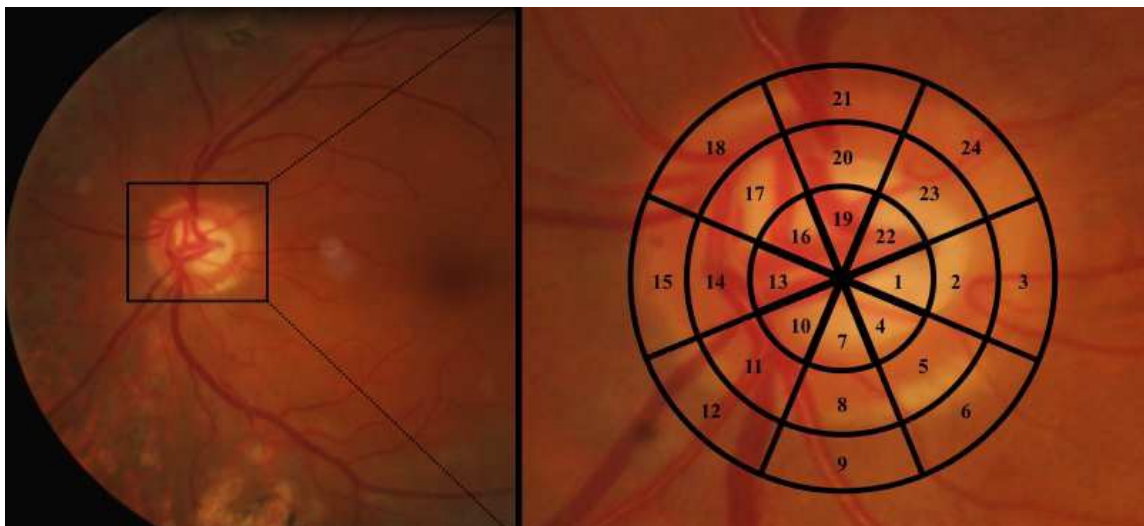


Figura 14. La imagen de la papila es dividida de modo automático por el dispositivo Laguna ONhE en ocho sectores radiales de 45°, y en dos anillos concéntricos empleando 1/3 y 2/3 del radio del disco óptico. El programa analiza la cantidad de Hb global de la papila (ONH Hb) y la cantidad de Hb en cada uno de los 24 sectores en los que queda dividida la imagen de la papila.

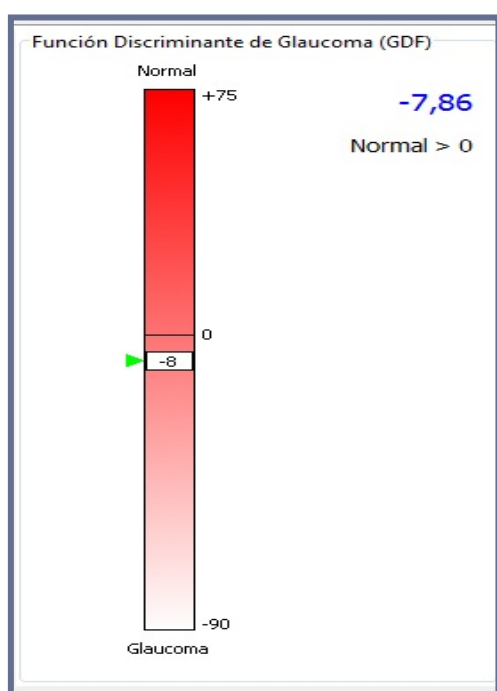


Figura 15. La función discriminante de glaucoma (GDF) se considera normal cuando su valor es mayor a 0; y se considera sospechoso de glaucoma si es igual o menor de cero.

iv. Pentacam® (Oculus, Wetzlar, Alemania)

Oculus Pentacam HR es una cámara de Scheimpflug. El procedimiento de examen rotatorio genera imágenes Scheimpflug en tres dimensiones. Conlleva un máximo de dos segundos generar una imagen completa del segmento anterior del ojo.¹⁵³ Cualquier movimiento es detectado por una segunda cámara y corregido durante el proceso.¹⁵⁴ El Pentacam calcula un modelo tridimensional del segmento anterior del ojo con hasta 25.000 puntos de elevación verdaderos.¹⁵⁵

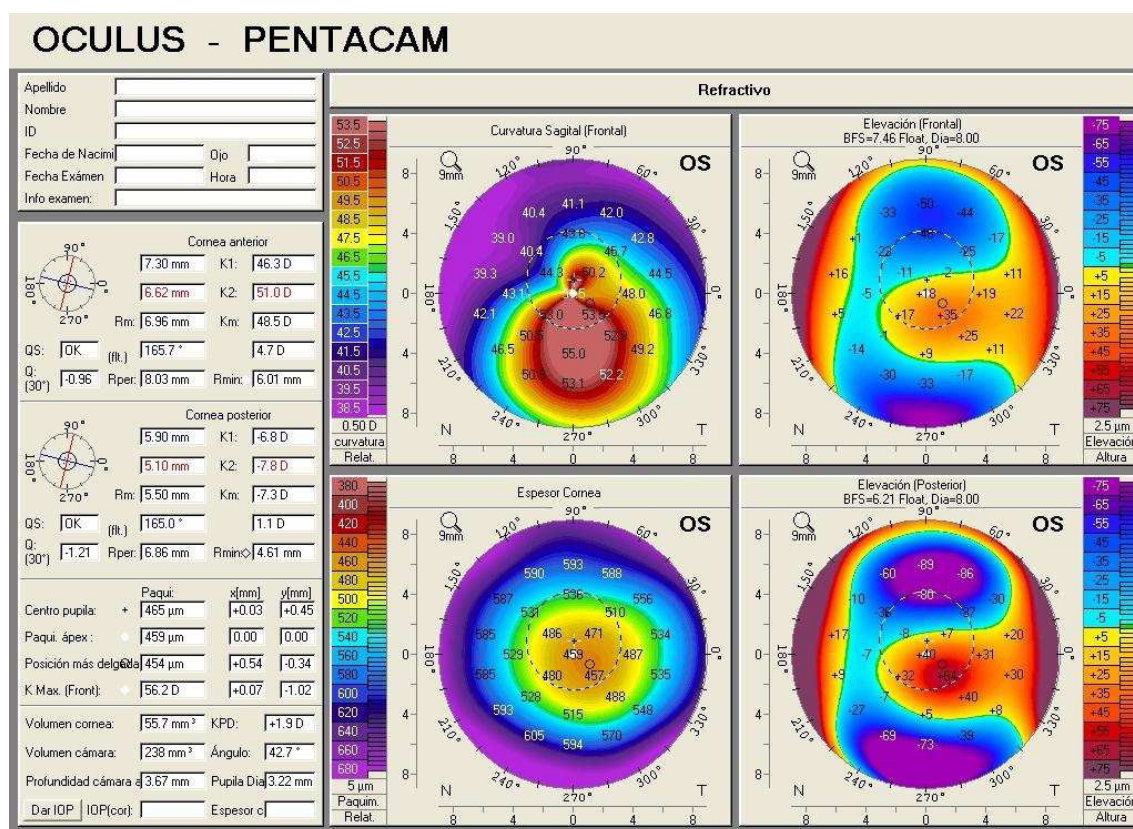


Figura 16. Topografía corneal con Pentacam HR

La topografía y paquimetría de las caras anterior y posterior de la córnea de limbo a limbo son calculadas y representadas. El análisis del segmento anterior incluye un cálculo del ángulo camerular (ACA), volumen de la cámara anterior (ACV) y

profundidad de la cámara anterior (ACD) así como una función de examen manual que muestra los valores previos en cualquier punto de la cámara anterior del ojo.¹⁵⁶ La densitometría del cristalino es cuantificada automáticamente.¹⁵⁷

Las imágenes Scheimplug tomadas durante el examen son digitalizadas y transferidas al ordenador. A continuación el ordenador calcula un modelo tridimensional del segmento anterior. La imagen de Scheimplug, a diferencia de la imagen tradicional, obtiene mayor profundidad de foco y un dibujo más definido aunque más distorsionado.

7. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN

i. HISTORIA CLÍNICA

En los niños con sospecha de glaucoma de la infancia se realizó una historia detallada que incluía los siguientes aspectos:

- Momento de aparición de los síntomas y signos, como la irritabilidad y discomfort.
- Historia familiar y gestacional.
- Presencia de epífora, fotofobia, blefaroespasma, opacificación o turbidez corneal o cambios en el tamaño ocular (fotografías antiguas pueden ayudar).
- Historia de glaucoma infantil en la familia o consanguinidad de los padres.
- Adquisición adecuada de hitos del desarrollo infantil y estado neurológico.
- Anomalías cardíacas o genito-urinarias o algún tipo de dismorfia.
- En niños más mayores, historia de trauma ocular, inflamación intraocular, cirugía ocular o historia de uso de corticoides tópicos.
- En los casos ya diagnosticados se preguntó por las cirugías previas y los colirios antiglaucomatosos empleados.

- En el caso de los sujetos sanos la historia recogía datos epidemiológicos (edad, sexo y raza) junto a una historia oftalmológica estándar.

ii. EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

▪ Presión intraocular

Lo primero que se evaluó en los niños con glaucoma infantil fue la PIO. Se intentó en todos los casos medir la PIO con el dispositivo ORA y después tras instilación de fluoresceína sódica 2.5 mg/ml y clorhidrato de oxibuprocaina 4 mg/ml en solución acuosa (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) con el tonómetro Perkins (una versión portátil de tonómetro de aplanación Goldman).

En los casos de escasa cooperación o irregularidades de la superficie corneal se empleó el tonómetro portátil de rebote iCareTM o el tonómetro ICareTM PRO teniendo en cuenta en todo momento que tienen tendencia a sobreestimar las medidas de PIO. Por último, en situaciones de nula cooperación por parte del niño se llevó a cabo una estimación táctil de la PIO.

Sólo incluimos en el estudio I a aquellos en los que se pudo llevar a cabo tonometría Perkins y ORA. Además, se realizaron hasta tres mediciones consecutivas separadas entre sí por un minuto. En caso de no conseguirse unos criterios mínimos de fiabilidad en ninguno de los tres intentos dicho paciente no fue tenido en cuenta para el análisis estadístico.

Con la tonometría de aplanación Goldmann se obtuvieron tres medidas consecutivas y se calcula la media aritmética entre ellas.

En el caso de las medidas del Analizador de Respuesta Ocular (ORA®; Reichert Ophthalmic Instruments, Depew, Nueva York), fue el propio dispositivo el que calculó

la media entre las tres medidas. Las medidas que quedaron fuera del rango fueron excluidas. En nuestros estudios, sólo se tomaron como válidas medidas con $WS \geq 5$.

En los sujetos sanos que iban a ser incluidos en el estudio se siguió el mismo orden de exploración que con los glaucomas infantiles para evitar sesgos.

- ***Determinación de la agudeza visual***

La determinación de la AV se realizó con el optotipo E de Snellen. El examen siempre se realizaba en la misma habitación y con condiciones lumínicas similares.

- ***Examen del segmento anterior***

Empleamos la lámpara de hendidura portátil o la lámpara de hendidura en mesa si el niño era capaz de colaborar. Se buscó la presencia de embriotoxon posterior, edema corneal, opacidades y roturas en la membrana de Descemet (estrías de Haab).

Se midieron el diámetro corneal y de la profundidad de cámara anterior.

Se buscaron anomalías en el iris y en la pupila como adhesiones iridianas a la córnea periférica, hipoplasia estromal, pérdida de las criptas iridianas, aspecto festoneado de la barrera pigmentada iridiana posterior y venas iridianas prominentes.

Se descartaba la existencia catarata congénita dado que supondría criterio de exclusión.

- ***Exploración con Pentacam (OCULUS, Wetzlar, Alemania)***

Se realizaron hasta tres mediciones separadas entre sí por al menos un minuto. Sólo fueron aceptadas exploraciones con QS =OK, no aceptándose como válidas exploraciones en rojo ni amarillo.

▪ ***Retinografías con cámara no midriática***

Se obtuvieron tres retinografías de cada sujeto utilizando una cámara no midriática Canon CD-Dgi (Canon Inc., Tokio, Japón). Posteriormente fueron analizadas con el software Laguna ONhE ('optic nerve hemoglobin'; Insoft SL, Tenerife, España) incluyéndose en el estudio sólo aquellas que superaban los criterios de calidad definidos por el programa.

▪ ***Fondo de ojo***

Con oftalmoscopia indirecta con lente de +90 D (Volk SF. Ocular Instruments Bellevue, WA, Estados Unidos), previa dilatación de la pupila con una gota de colirio de tropicamida, en concentración de 10 mg/ml (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España), prestando especial atención a la morfología de la papila (excavación, relación excavación-papila, anillo neuroretiniano, etc.).

8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el desarrollo de esta tesis se diseñaron cinco bases de datos, una por cada estudio, con el programa informático Microsoft Excel 2014 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estados Unidos), en las que se registraron todas las variables estudiadas. Posteriormente la información se importó al programa estadístico SPSS 15.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, Estados Unidos) con la finalidad de realizar los cálculos estadísticos.

El tratamiento del texto se realizó con Microsoft Word 2014 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Estados Unidos).

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (DE) o mediana y

rango intercuartil en caso de asimetría. La normalidad de las variables cuantitativas del estudio se verificó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk.

Se empleó la prueba t de Student para comparar resultados entre los grupos de estudio en caso de que las variables siguiesen una distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney se utilizó para los datos no paramétricos. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron indicativos de diferencias estadísticamente significativas. Para evaluar el grado de correlación entre diferentes parámetros se empleó la correlación de Pearson y Spearmann.

Se usó el coeficiente de variación (COV) medido como la desviación estándar (DE) dividido por el promedio del valor de la medida y fue expresado como un porcentaje. El acuerdo o concordancia entre parámetros se estableció mediante coeficientes de correlación intraclase (CCI) para acuerdo absoluto. Para establecer las diferencias de media entre diferentes parámetros a estudio se definió su intervalo de confianza correspondiente al 95%.

Se empleó el método de Bland-Altman para estudiar las relaciones entre variables. Empleamos el análisis de regresión lineal multivariable y se construyeron modelos de regresión lineal. El nivel de significación exigido fue $p < 0,05$.

Para evaluar la capacidad diagnóstica de los dispositivos estudiados obtuvimos las curvas COR (Características Operativas para el Receptor) o curva ROC (Receiver Operating Characteristic). Las curvas ROC se construyeron calculando la sensibilidad y

la especificidad para todos los posibles puntos de corte y representando la sensibilidad en el eje de ordenadas Y y el complementario de la especificidad ($1 - E$) en el eje de abscisas X.

Calculamos el área bajo la curva, en inglés AUC (*Area Under the Curve*) para medir la validez global o exactitud de las pruebas a estudio. Un AUC de 1.0 representa el máximo valor diagnóstico, mientras que un AUC de 0.5 indica nulo valor diagnóstico.

Se empleó el método de Hanley-McNeil¹⁵⁸ para analizar las diferencias entre las curvas ROC y comparar las diferentes AUC obtenidas. Para los puntos de corte elegidos se especificó la sensibilidad y especificidad así como los valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN).

RESULTADOS

RESULTADOS

A continuación se muestran por separado los resultados obtenidos en cada uno los cinco estudios incluidos en esta tesis doctoral.

1. ESTUDIO I: Presión intraocular y propiedades biomecánicas corneales medidas con Ocular Response Analyzer (ORA) en pacientes con glaucoma congénito primario (GCP)

1.1 Características descriptivas de la población a estudio

Todos los pacientes que firmaron el consentimiento informado y/o asentimiento informado concluyeron el estudio. Se incluyeron 118 ojos de 78 pacientes con GCP y 103 ojos de 53 controles. Todos ellos eran sujetos caucásicos, que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los criterios de exclusión. Los 53 sujetos control (26 hombres y 27 mujeres) tenían un rango de edad de entre 4 a 45 años y fueron reclutados ente el personal del Hospital y sujetos sanos que acudían acompañando a pacientes de nuestro servicio.

El grupo de pacientes con GCP estaba formado por 78 sujetos (42 hombres y 36 mujeres) con un rango de edad de 3 a 48 años. Estos sujetos se reclutaron del Departamento de Glaucoma de nuestro Hospital y eran pacientes ya diagnosticados y que seguían revisiones periódicas en nuestro servicio.

En todos los sujetos de ambos grupos se llevaron a cabo las medidas con el dispositivo ORA y con el tonómetro de aplanación tipo Perkins. El orden en el que se

emplearon los dispositivos fue elegido de manera aleatoria (www.randomization.com). Todas las medidas se obtuvieron entre las 10 y las 14 horas para evitar la influencia de las variaciones diurnas de la PIO, y se dejó un intervalo de tiempo de 5-10 minutos entre las diferentes medidas.

En nuestro estudio la obtención de la medida de la PIO fue satisfactoria en el 100% de los casos mediante GAT. Sin embargo, en algunos ojos no fue posible la determinación de PIO mediante ORA, en el grupo de GCP posiblemente por alteraciones como nistagmo, escasa fijación o buftalmos, y en el grupo de controles por mala cooperación. Estos pacientes fueron excluidos del estudio y no están representados en las bases de datos del estudio.

1.2 Resultados

La edad media de ambos grupos, todos los parámetros proporcionados por ORA (PIOcc, PIOg, CH y CRF), y las PIO medidas con tonometría Perkins se resumen en la tabla 16. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de GCP en todos los parámetros medidos ($P < 0,001$ para la CH y para todas las medidas de PIO; y $p = 0.001$ para el CRF).

Los valores de PIOcc, PIOg y PIO medida con Perkins resultaron más elevados en el grupo de GCP frente al grupo control. Sin embargo, los parámetros de biomecánica corneal (CH y CRF) resultaron más bajos en el grupo de GCP.

La tabla 17 muestra que las correlaciones positivas entre las diferentes medidas de PIO proporcionadas con ORA (PIOcc y PIOg) y la PIO medida con Perkins, resultando todas ellas estadísticamente significativas.

En el grupo control se encontró una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre la CH y la edad ($r = -0.26$). Sin embargo, la correlación entre CH y edad no resultó significativa en el grupo de sujetos con GCP ($r = -0.11$) (tabla 17).

La figura 17 muestra el grado de concordancia entre la medida PIOg proporcionada por ORA con la PIO medida con Perkins en ambos grupos mediante las gráficas de Bland-Altman. La comparación de las medidas proporcionadas por ORA (PIOg) frente a PIO medida con Perkins mostraron una diferencia media de 1.0 mm Hg (rango, 5.6 a -3.5 mm Hg) en el grupo control y una diferencia media de 0.5 mmHg (rango 8.6 a -7.5 mmHg) en el grupo de GCP, que no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.153$), con una tendencia a la obtención de PIO más altas por ORA (PIOg) (tabla 18).

La figura 18 muestra el grado de concordancia entre la medida PIOcc proporcionada por ORA con la PIO medida con Perkins en ambos grupos mediante gráficas Bland-Altman. La comparación de las medidas proporcionadas por ORA (PIOcc) frente a PIO medida con Perkins mostraron una diferencia media de 0.6 mm Hg (rango, 4.7 a -3.5 mm Hg) en el grupo control y una diferencia media de 2.6 mmHg (rango 8.3 a -3.1 mmHg) en el grupo de GCP.

No se encontraron correlaciones en las medidas de PIO y las diferencias en las medidas recogidas con ambas técnicas ($r=0.142$, $p=0.543$).

En el grupo de pacientes con GCP la comparación entre las medidas de PIO proporcionadas por ORA demostraron un valor medio superior en la IOPcc: 20.9 frente a PIOg: 18.9 mmHg, que resultó estadísticamente significativo ($p<0.001$).

Tabla 16. Resultados de la PIOcc, PIOg, Histeresis Corneal (CH) y Factor de Resistencia Corneal (CRF) medido con Ocular Response Analyzer (ORA) y medias de PIO proporcionadas por tonómetro Perkins en los grupos control y de GCP.

	<i>Media ±DE</i>	
Parámetro	Grupo GCP	Grupo control
Edad	19.18±11.45	18.07±11.34
PIOcc	20.92±5.83	14.33±2.92
PIOg	18.87±6.67	14.77±3.00
CH	8.51±2.26	11.37±1.61
CRF	9.85±3.03	11.02±1.74
PIO Perkins	18.32±5.13	13.74±2.42

DE, desviación estándar; GCP, glaucoma congénito primario; Perkins, version portátil del tonómetro de aplanación tipo Goldman; PIOcc, presión intraocular corneal compensada; PIOg, presión intraocular correlacionada con Goldman.

Tabla 17. Coeficientes de correlación de Pearson entre los parámetros proporcionados por ORA, la PIO medida con Perkins y edad.

Parámetros	Grupo	Correlación Pearson	P*
CH y edad	PCG	-0.11	0.21
	Control	-0.26	0.008
Perkins y PIOcc	PCG	0.87	0.000
	Control	0.70	0.000
Perkins y PIOg	PCG	0.78	0.000
	Control	0.65	0.000

$P^*<0.01$ bilateral se considera estadísticamente significativo. GCP, glaucoma congénito primario; Perkins, version portátil del tonómetro de aplanación tipo Goldman; PIOcc, presión intraocular corneal compensada; PIOg, presión intraocular correlacionada con Goldman.

Tabla 18. Diferencia de medias, correlación de Pearson e intervalo de confianza del 95% de concordancia de las medidas de PIO obtenidas con tonometría Perkins y ORA (PIOcc y PIOg) en los grupos control y de GCP.

Medidas	Grupo	Diferencia de medias± DE(mmHg)	95% IC	Correlación Pearson	de P*
PIOg vs Perkins	GCP	0.5±4	-7.5 to 8.6	0.79	.000
	Control	1.0±2.3	-3.5 to 5.6	0.65	.000
PIOcc vs Perkins	GCP	2.6±2.9	-3.1 to 8.3	0.87	.000
	Control	0.6±2	-3.5 to 4.7	0.70	.000

P* < 0.01 bilateral se considera estadísticamente significativo. DE, desviación estándar; GCP, glaucoma congénito primario; IC, intervalo de confianza; Perkins, version portátil del tonómetro de aplanación tipo Goldman; PIOcc, presión intraocular corneal compensada; PIOg, presión intraocular correlacionada con Goldman; vs, versus.

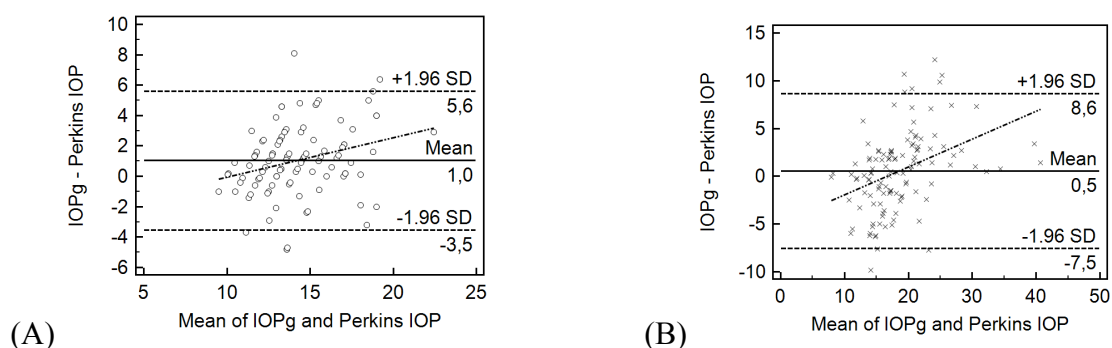


Figura 17. Gráficas de Bland-Altman de concordancia entre PIOg proporcionado por ORA y PIO medida con Perkins en el grupo control (A) y en el grupo de glaucoma congénito primario (B). Representación gráfica de las diferencias entre ambas mediciones frente a su media. Las líneas punteadas representan el límite del intervalo de confianza del 95% de concordancia entre ambas medidas. ORA= Ocular Response Analyzer; PIOg= Presión Intraocular correlacionada con Goldman.

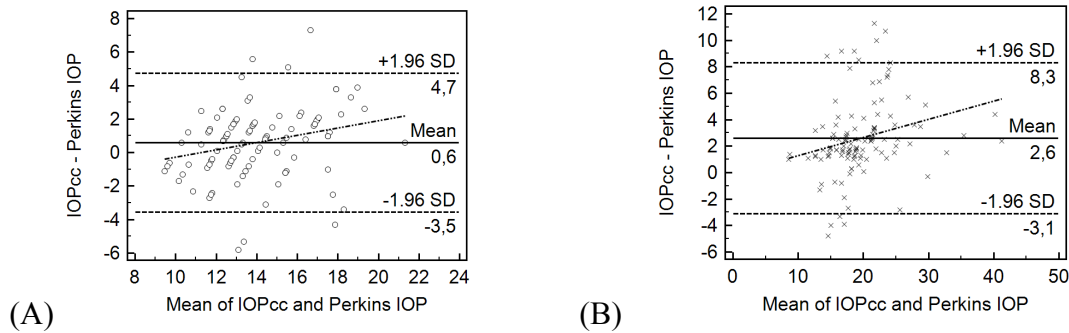


Figura 18. Gráficas de Bland-Altman de concordancia entre PIOcc proporcionado por ORA y PIO medida con Perkins en el grupo control (A) y en el grupo de glaucoma congénito primario (B). Representación gráfica de las diferencias entre ambas mediciones frente a su media. Las líneas punteadas representan el límite del intervalo de confianza del 95% de concordancia entre ambas medidas. ORA= Ocular Response Analyzer; PIOcc= Presión Intraocular corneal compensada.

2. ESTUDIO II: Medida del grosor de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR) mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) en Glaucoma Congénito Primario (GCP) y niños sanos.

2.1 Características de la población a estudio

En este estudio de casos y controles e incluyeron 59 ojos de sujetos con glaucoma infantil y 87 ojos de sujetos normales.

Algunos de los sujetos con edades más bajas sí fueron capaces de mantener la fijación necesaria para llevar a cabo una medida adecuada con el dispositivo de OCT, pero en otros casos resultó imposible obtener imágenes con parámetros de calidad suficiente.

Se excluyeron en el grupo de GCP cinco ojos por mala fijación y siete ojos por nivel de calidad bajo en la OCT en el grupo de GCP y en el grupo control no fueron incluidos seis ojos por baja fijación, y cinco ojos por calidad de OCT insuficiente.

Como resultado quedaron 59 ojos de 59 pacientes con GCP y 87 ojos de 87 niños sanos adecuados para el estudio y análisis.

Se evaluó el grosor medio de CFNR y el grosor por sectores de la CFNR en ambos grupos. Se recogieron datos en el grupo de GCP acerca de la edad al diagnóstico, la edad a la que se realizó la primera cirugía, el número total de procedimientos quirúrgicos llevados a cabo y el número de diferentes tratamientos tópicos antiglaucomatosos para evaluar si existía influencia de estos parámetros sobre las medidas de grosor de CFNR en estos sujetos.

La edad media en el grupo de GCP fue de 9.61 ± 3.23 años y de 8.47 ± 2.99 años en el grupo control ($p=0.051$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en términos de distribución de sexo. La edad media al diagnóstico en el grupo de GI fue de 23.24 ± 9.28 meses.

2.2 Resultados

Tabla 19. Valor medio del grosor de CFNR global y por sectores en los grupos control y de GCP.

Parámetros de SD-OCT Grosor (en micras)	Grupo control (Media \pm DE)	Grupo GI (Media \pm DE)	Sig.
CFNR-Global	102.20 \pm 10.54	76.83 \pm 23.43	<0.001
CFNR-Temporal	72.70 \pm 12.17	61.66 \pm 19.45	0.001
CFNR-Temporal-Superior	136.83 \pm 19.49	97.85 \pm 35.01	<0.001
CFNR-Temporal-Inferior	148.09 \pm 23.91	114.25 \pm 45.65	<0.001
CFNR-Nasal	77.43 \pm 18.72	57.63 \pm 23.37	0.015
CFNR-Nasal-Superior	111 \pm 24.14	76.73 \pm 32.43	0.005
CFNR-Nasal-Inferior	121.21 \pm 27.63	87.34 \pm 33.99	0.009

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; DE: desviación estándar; GCP: glaucoma congénito primario; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

Las medidas de grosor de la CFNR de ambos grupos se resumen en la tabla 19. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en el grosor global y en todos los sectores a excepción del sector nasal. En el grupo de GI no se encontraron correlaciones significativas entre el grosor de CFNR con la edad de la primera cirugía, con el número total de procedimientos quirúrgicos, ni con el número de tratamientos tópicos antiglaucomatosos usados.

La capacidad diagnóstica de cada una de las variables para diferenciar entre ojos con GI frente a ojos sanos se calculó mediante el cálculo del AUC de las curvas COR o curvas ROC (figura 19). Las AUCs del grosor global y por sectores de la CFNR se muestran en la tabla 20. Las variables que presentaron una mayor AUC fueron el grosor global (0.831), temporal superior (0.811) y nasal superior (0.770).

El punto de corte de grosor global de CFNR que ofrecía una mayor sensibilidad (65.0%) y especificidad (88.51%) fue 90 μm . Esto significa que los ojos con un valor de grosor global de CFNR inferior a este valor tienen una probabilidad del 5.66% de tener GCP (VPP). Por otro lado, un paciente con un grosor global de CFNR por encima de este punto de corte tiene una probabilidad de 0.4% de no tener GCP (VPN).

Tabla 20. Resultados de la capacidad diagnóstica de cada variable determinada mediante el cálculo del AUC.

Parámetros de OCT Grosor (en micras)	AUC
CFNR-Global	0.831
CFNR-Temporal	0.666
CFNR-Temporal-Superior	0.811
CFNR-Temporal-Inferior	0.753
CFNR-Nasal	0.721
CFNR-Nasal-Superior	0.770
CFNR-Nasal-Inferior	0.748

AUC: del inglés area under the curve; CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica.

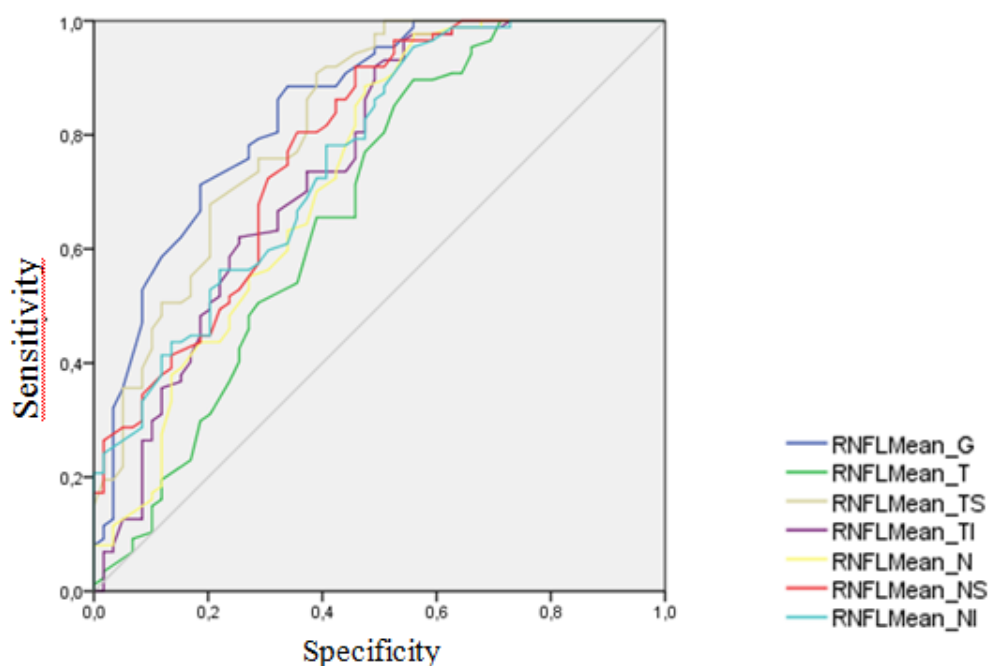


Figura 19. Curvas ROC para las variables que muestran la mejor capacidad discriminante entre los dos grupos de sujetos; AUC: 0,831 CFNR global, 0,666 CFNR temporal, 0,811 CFNR temporal superior, 0,753 CFNR temporal inferior, nasal 0,721 CFNR, nasal 0,770 CFNR superior y 0,748 CFNR nasal inferior.

3. ESTUDIO III: Análisis de la cantidad de hemoglobina en la cabeza del nervio óptico en glaucoma de la infancia.

3.1 Características de la población a estudio

Un total de 196 ojos (88 ojos de pacientes diagnosticados de glaucoma infantil (GI) y 108 ojos de sujetos sanos) fueron incluidos en el análisis estadístico final. La tabla 21 muestra la edad y la distribución de sexos de ambos grupos, así como las características demográficas del grupo de GI.

Todos los participantes eran caucásicos y cumplían con los criterios de inclusión del estudio sin presentar ninguna de los criterios considerados de exclusión.

Se llevaron a cabo tres retinografías del nervio óptico empleando una cámara de fondo de ojo no midriática (Canon corporation, Tokio, Japón) (figura 20).

La edad media del grupo de GI fue de 14 años (P25-P75 10;25) y de 9 años (P25-P75 7;13) en el grupo de sujetos sanos (p 0.000). La mayoría de los pacientes incluidos en el grupo de GI presentaban diagnóstico de glaucoma congénito primario (GCP). En el grupo de GI la edad media al diagnóstico fue de 23.24 ± 9.28 meses. La cirugía llevada a cabo con mayor frecuencia fue la goniotomía (1.01%) seguida por orden decreciente de frecuencia por la trabeculectomía (0.88%) y por los dispositivos de drenaje (válvula tipo Ahmed, 0.36%).

Tabla 21. Características epidemiológicas del grupo de GI y del grupo control.

	<i>Grupo de GI</i> <i>n (%)</i>	<i>Grupo control</i> <i>n (%)</i>	<i>^{\$}P</i>
*Edad, años	14 (10;25)	9 (7;13)	<0.001
*Mujeres	37 (56)	28 (43.9)	0.186
†Glaucoma congénito primario	56 (84.5)	—	—
†Síndrome de Axenfeld Rieger	4 (6.06)	—	—
†Aniridia	2 (3.03)	—	—
†Glaucoma pseudofáquico	1 (1.51)	—	—
†Síndrome de Sturge Weber	1 (1.51)	—	—
*Edad al diagnóstico, meses	9.28; (23.24)	—	—
*Goniotomía	1.72; (1.01)	—	—
*Trabeculectomía	0.75; (0.88)	—	—
*Dispositivo de drenaje, Ahmed	0.09; (0.36)	—	—
*Tratamiento tópico	1.13; (1.11)	—	—

* Valores expresados como mediana (Percentile 25; Percentil 75); † Valores expresados como un número (%); ‡ Valores expresados como media; desviación estándar (DE); ^{\$}Diferencia significativa (p<0.05). GI: glaucoma de la infancia.

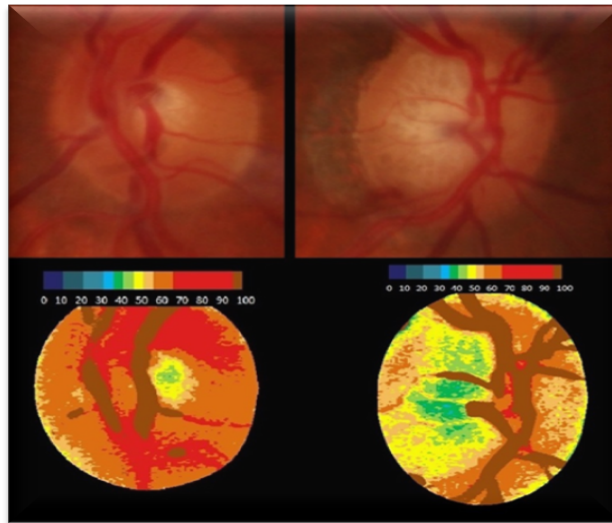


Figura 20. Ejemplos de imágenes de la papila en un sujeto sano (columna izquierda) y de un paciente con glaucoma de la infancia (columna derecha). Las imágenes superiores muestran las retinografías a color de los discos ópticos, y en la parte inferior se encuentran las correspondientes pseudo-imágenes que representan la cantidad de hemoglobina. En la parte superior de las imágenes inferiores se muestra una escala colorimétrica para evaluar la cantidad de hemoglobina.

3.2 Resultados

Los valores y las diferencias de la cantidad de Hb global (ONH Hb), en los sectores verticales (ONH 8-20 Hb), el C/D y el GDF se resumen en la tabla 22.

Tabla 22. Valores y la diferencia de medias de ONH Hb global, ONH 8-20 Hb, C/D, y GDF en ambos grupos.

	Grupo de GI	Grupo control	Diferencia de medias	IC 95%		[§] p
				Límite inferior	Límite superior	
*ONH Hb (%)	57.75;(11.24)	58.14;(7.16)	-0.39	-2.99	2.22	0.77
*ONH Hb 8-20 (%)	59.96; (13.07)	64.62; (7.52)	-4.66	-7.6	-1.72	0.002
[†]GDF	-4 (-30;20)	6 (-2;19)	2.00	-32.00	1.00	0.001
*C/D	0.61;(0.17)	0.51;(0.09)	0.09	0.05	0.13	<0.001

* Valores expresados como media; desviación estándar (DE); [†] Valores expresados como mediana (Percentil 25; percentil 75); [§]Diferencia significativa (p<0.05). GI: glaucoma de la infancia; IC: intervalo de confianza.

La tabla 23 muestra cómo la edad de los sujetos con GI, el número de tratamientos tópicos empleados, la edad al diagnóstico y el número de cirugías llevadas a cabo no afectan en ONH Hb (R^2 del 10%, $p < 0.0001$).

Las gráficas de Bland-Altman muestran las correlaciones entre C/D y ONH H (-0.760, $p = 0.000$) y C/D con ONH Hb 8-20 (-0.882, $p = 0.000$) en el grupo de GI. La correlación encontrada en el grupo control fue menor (-0.557, $p = 0.000$ para C/D con ONH Hb y -0.730, $p = 0.000$ entre C/D y ONH Hb 8-20) (figurs 21).

Tabla 23. Coeficientes de regresión B, IC95% y significación estadística del análisis de regresión múltiple en el grupo de GI.

	ONH Hb (%)			
	Coeficiente de regresión B	IC 95% del coeficiente de regresión B		*P
		Inferior limit	Superior limit	
Edad (años)	-0.231	-0.692	0.23	0.317
Edad al diagnóstico (meses)	-0.124	-0.306	0.058	0.176
Número de cirugías	-1.424	-4.106	1.259	0.289
Número de tratamientos tópicos	-0.736	-4.336	2.865	0.681

*Significación estadística ($p < 0.05$). GI: glaucoma de la infancia; IC: intervalo de confianza.

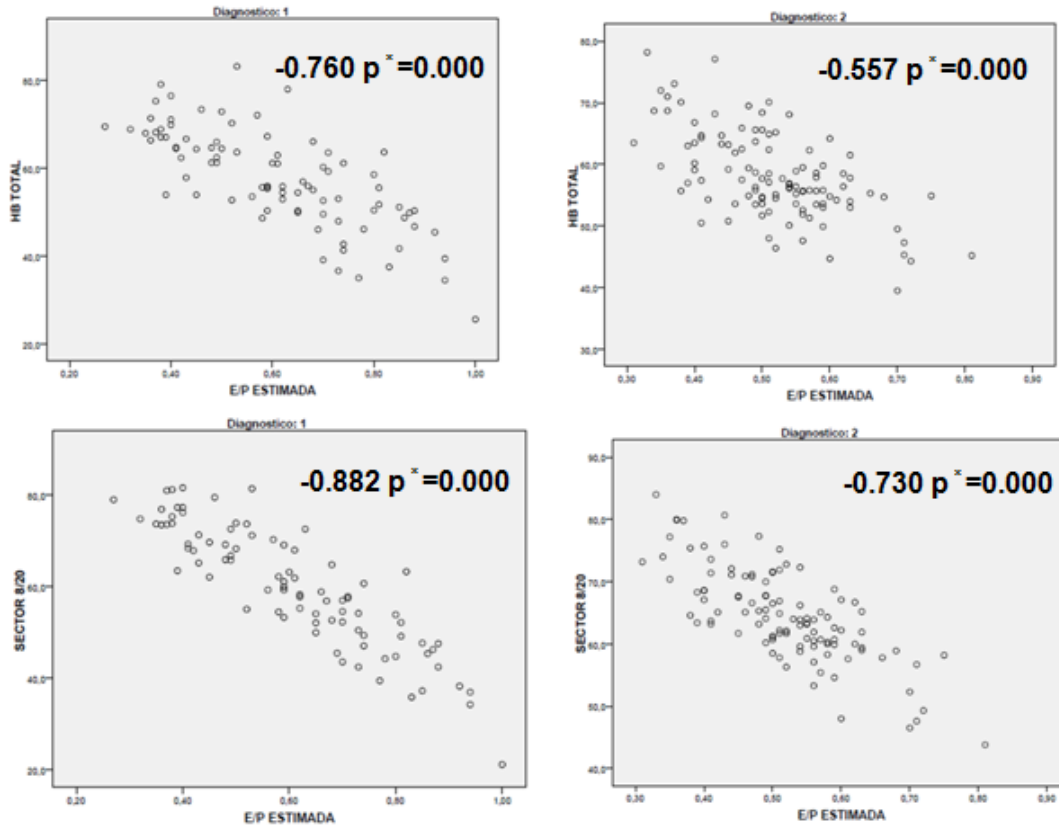


Figura 21. Gráficas de Bland-Altman en el grupo de GI (columna izquierda) y en el grupo control (columna derecha).

El programa Laguna ONhE muestra valores de coeficientes de variación (COV) de menos del 31%, siendo menores los valores en el grupo control (rangos de 19.2-30.1% en el grupo de GI y de 5.2-14.1% en controles). El coeficiente de correlación intraclass (CCI) muestra valores por encima de 0.6 en ambos grupos (en rangos de 0.661-0.865 y 0.735-0.900 en sujetos con GI y sujetos sanos respectivamente).

Encontramos que la variabilidad de las medidas fue mayor en el grupo de GI incluso en los casos con buena calidad de la imagen, lo que puede ser explicado debido cambios de fijación o movimientos oculares durante la realización de la prueba.

Todos los parámetros presentaron una menor variabilidad en los sujetos sanos excepto en la ONH Hb donde el CCI fue superior con respecto a los pacientes con GI. Los valores de COV y de CCI de ambos grupos se muestran en la tabla 24.

Tabla 24. Valores de COV y de ICC para todos los parámetros calculados con Laguna ONhE.

	Ojos de GI			Ojos de controles		
	COV	CCI	p	COV	CCI	p*
ONH Hb (%)	29.8	0.829	0.006	5.6	0.883	0.002
Hb S8&20 (%)	30.1	0.661	0.039	5.2	0.900	0.001
C/D	19.2	0.865	0.003	14.1	0.735	0.020

*Diferencia significativa ($p < 0.05$). GI: glaucoma de la infancia; COV: coeficiente de variación (%); CCI: coeficiente de correlación intraclase.

4. ESTUDIO IV: Relación entre la histéresis corneal (CH) medida por ORA y el espesor corneal central (ECC) determinado con Pentacam en el glaucoma infantil

4.1 Características de la población a estudio

En este estudio transversal de casos y controles realizado en 94 ojos de 55 pacientes con diagnóstico de GI y 66 ojos de 34 sujetos control pareados por sexo, se analizaron los parámetros topográficos proporcionados por Pentacam y la biomecánica corneal con ORA en ambos grupos de estudio. Además, se estudió la dependencia de la CH del ECC mediante dos modelos de regresión lineal, uno para los casos y otro para los controles. En ambos, la variable dependiente fue la CH y la predictora el ECC.

4.2 Resultados

El perfil demográfico de los pacientes con glaucoma infantil y controles sanos se proporcionan en la tabla 25.

Tabla 25. Perfil demográfico de los casos con glaucoma infantil y de los controles sanos.

	Casos	Controles	p
Edad (años)	5.64±2.85	5.20±3.25	0.376
Sexo (masculino/femenino)	38/28	54/40	0.082

Las córneas de 75 de los 94 (79.78%) del grupo de GI eran transparentes al diagnóstico, mientras que un 20.21% de los ojos (19/94) presentaron edema corneal al diagnóstico. La presencia de estrías de Haab se encontró en un 9.57% de los ojos (9/94).

Los valores medios de elevación corneal posterior máxima (EPM) y en el ápex (EPA) resultó más elevada de un modo estadísticamente significativo respecto a los valores del grupo control. La EPM fue 30.83 ± 28.21 en el grupo de GI y 7.58 ± 8.59 en los ojos control ($p < 0.001$).

Los valores de EPA fueron 3.19 ± 11.89 y 0.90 ± 2.95 , respectivamente ($p < 0.039$). La elevación posterior central (EPC) encontrada en el grupo de GI resultó también más elevada que en los ojos control pero sin llegar a ser una diferencia estadísticamente significativa: 2.81 ± 15.05 en ojos de GI y 1.07 ± 3.15 en los controles ($p = 0.057$).

La elevación corneal anterior máxima (EAM) en los pacientes (9.00 ± 8.79) fue significativamente más elevada que en los controles (3.25 ± 2.26) ($p < 0.001$). La elevación corneal anterior en el ápex (EAA) y central (EAC) fue 2.88 ± 3.73 y 2.44 ± 4.65 en los glaucomas; y 2.42 ± 1.98 y 2.49 ± 2.05 en el grupo control ($p = 0.300$ y $p = 0.127$, para EAA y EAC, respectivamente).

El astigmatismo corneal medido con Pmax en los ojos con GI resultó inferior de un modo significativo comparado con los ojos sanos: 40.79 ± 3.01 versus 44.09 ± 1.74 dioptrías cilíndricas ($p < 0.001$).

El volumen medio y la profundidad de la cámara anterior fueron significativamente mayores en los ojos de los pacientes en comparación con los ojos control: 267.19 ± 64.82 versus 194.20 ± 34.98 ($p < 0.001$) y 3.69 ± 0.64 versus 3.14 ± 0.29 ($p < 0.001$) en glaucomas y controles, respectivamente.

Tabla 26. Parámetros corneales en todos los glaucomas infantiles y los controles.

Parámetro	Ojos glaucoma infantil (n=94)	Ojos controles (n=66)	p
EAA	2.88± 3.73	2.44± 4.65	0.300
EAC	2.42± 1.98	2.49± 2.05	0.127
EAM	9.00± 8.79	3.25± 2.26	< 0.001
EPA	3.19± 11.89	0.90± 2.95	0.039
EPC	2.81± 15.05	1.07±3.15	0.057
EPM	30.83± 28.21	7.58± 8.59	< 0.001
Pmáx	40.79± 3.01	44.09± 1.74	<0.001
VCA	267.19± 64.82	194.20± 34.98	<0.001
PCA	3.69± 0.64	3.14±0.29	<0.001

Los datos están en media± desviación estándar

Los datos en negrita son los estadísticamente significativos

EAA: elevación anterior ápex; EAC: elevación anterior central; EAM: elevación anterior máxima; EPA: elevación posterior ápex; EPC: elevación posterior central; EPM: elevación posterior máxima; Pmáx.: astigmatismo corneal en el eje más curvo; Pmín.: astigmatismo corneal en el eje más plano; VCA: volumen de cámara anterior; PCA: profundidad de cámara anterior.

Como se muestra en la figura 22, en el grupo de controles, la media de CH fue de 11,19 con una desviación estándar (DE) de 1,44 (rango: 8,3-14,1); y la media de ECC fue 560,61 μm (DE=31,01; rango: 501-646). En los casos, la media de CH fue 8,55 (DE=2,1; rango: 4,4-13,6); la media de ECC fue 556,19 μm (DE=48,27; rango: 409-691).

Los controles presentaron una relación lineal homogénea entre la CH y el ECC (B=0,03; IC 95%: 0,013-0,062) que se interrumpía a partir de ECC superiores a 580 μm . En el grupo de casos no se encontró relación alguna por debajo de 520 μm de ECC apareciendo una relación lineal homogénea entre 520 y 610 μm (B=0,013; IC95%: 0,005-0,023) (figura 23).

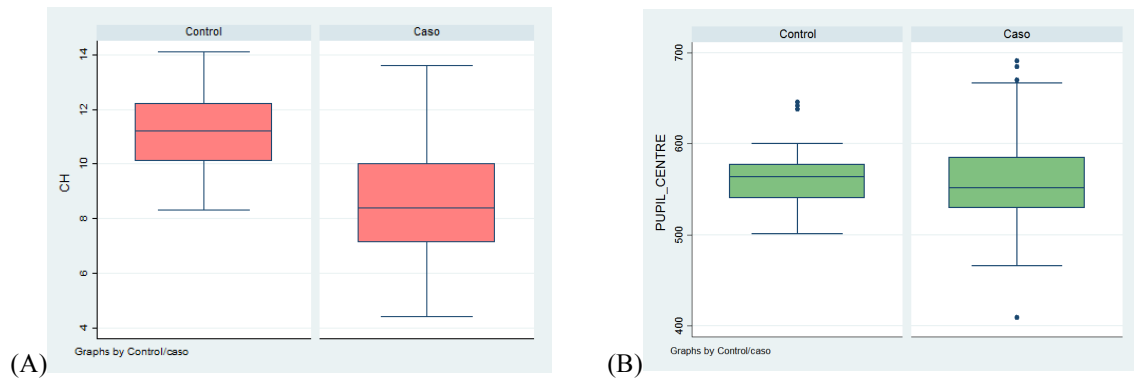


Figura 22. Medias y desviaciones estándar de CH (A) y de ECC (B) en los controles (izquierda) y los casos (derecha).

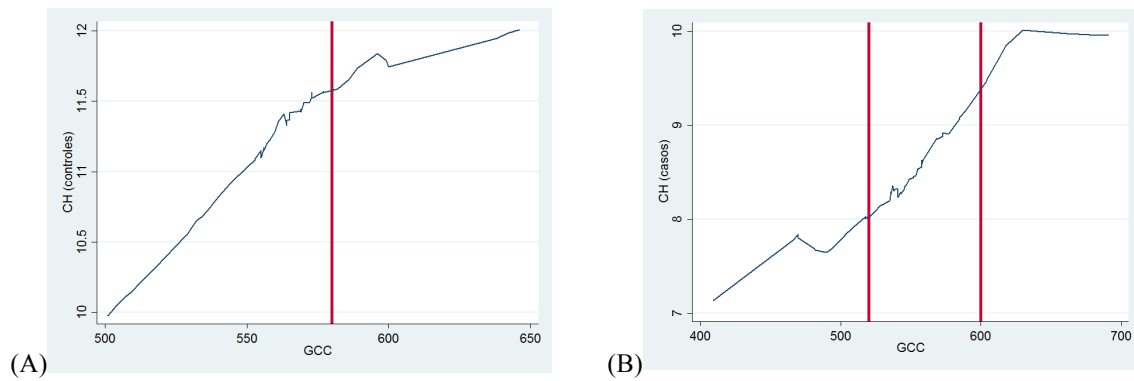


Figura 23. Gráficas de regresión lineal, una para los casos (A) y otra para los controles (B). En ambas, la variable dependiente fue la CH y la predictora el ECC.

5. ESTUDIO V: Modelo de regresión logística multivariable para discriminar entre sujetos con glaucoma infantil frente a sanos empleando parámetros corneales morfométricos y biomecánicos.

5.1 Características de la población a estudio

Para este último estudio incluido en la presente tesis se utilizó la misma población que la incluida en el estudio IV.

5.2 Resultados

El estudio piloto reveló que CH fue el predictor que exhibió la mayor capacidad de diagnóstico: OR de 0,19 (IC del 95%: 0,05 hasta 0,67). Con esta información se calculó un tamaño de muestra mínimo de 42 sujetos por grupo para proporcionar un 80% de potencia para obtener un OR igual o superior a 3 (de otro modo, 1/3), asumiendo un riesgo α de 5%.

De acuerdo con una prueba de Chow de la variación de la probabilidad, no se encontró interacción significativa en el modelo. El mejor modelo para discriminar entre casos y controles incluye los siguientes predictores: CH, CRF, elevación posterior máxima (EPM), elevación anterior máxima (EAM) y el espesor corneal central (ECC). Este modelo, para un punto de corte de 50%, presenta una sensibilidad del 86,67%, una especificidad del 86,89% y una AUC de la curva ROC de 93,16% (IC del 95%: 88,97-97,35) (figura 24).

Los ORs, junto con sus IC del 95%, de aquellas variables que presentan una capacidad de discriminación significativa se presentan en la tabla 27. La probabilidad de tener GI para un rango de valores del principal predictor (CH) se proporcionan en la tabla 28 y se representa en la figura 25.

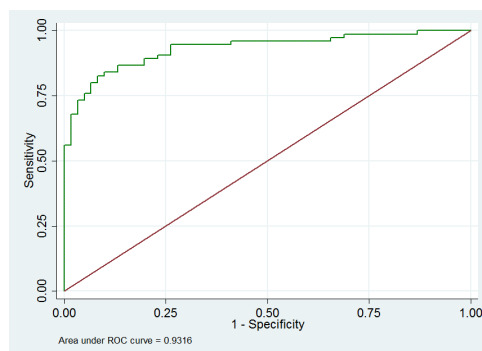


Figura 24. Representación gráfica del mejor modelo para discriminar entre casos y controles.

Tabla 27. Odds ratios de las variables con capacidad de discriminación significativa.

	OR ajustado (95% IC)
CH	0.27 (0.15-0.46)
CRF	2.13 (1.33-3.40)
EPM	1.06 (1.01-1.12)
EAM	1.35 (1.10-1.66)

Tabla 28. Rangos de probabilidad de presentar glaucoma congénito primario (GCP) del principal parámetro de probabilidad: histéresis corneal (CH).

Rangos de valores de CH	OR ajustado (95%IC) Probabilidad GCP
4	0.998 (0.996-1)
6	0.986 (0.967-1)
8	0.893 (0.822-0.964)
10	0.587 (0.511-0.663)
12	0.275 (0.195-0.356)
14	0.131 (0.0571-0.204)

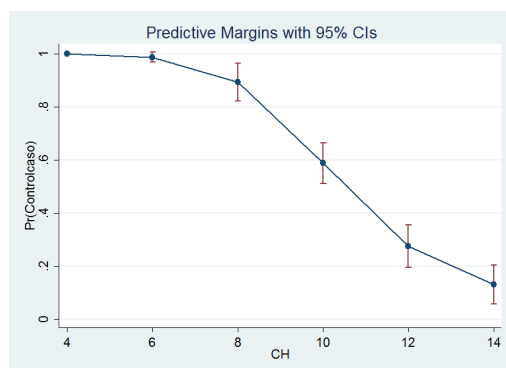


Figura 25. Representación de la probabilidad de glaucoma de la infancia para rangos de valores del principal predictor: histéresis corneal (CH).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El análisis de diferentes parámetros estructurales y métodos de evaluación y diagnóstico en el glaucoma de la infancia (GI) es el nexo común entre los cinco estudios incluidos en esta tesis doctoral. Además, todos ellos son transversales observacionales de casos y controles. Sin embargo, los resultados no son directamente comparables, puesto que la población incluida y las edades de los sujetos varían de un estudio a otro.

En el primero se comparan las propiedades biomecánicas en el GI del dispositivo ORA frente a individuos control y además se compara la PIO proporcionada por este dispositivo (sus dos versiones, PIOg y PIOcc) con la tonometría Perkins (versión portátil del gold estándar GAT) en ambos grupos de estudio.

En el segundo se estudian las diferencias en los parámetros de grosor de CFNR que proporciona SD-OCT entre un grupo de glaucoma congénito primario (GCP) frente a un grupo control y se evalúa la capacidad discriminante del SD-OCT entre el grupo de glaucoma frente a sanos.

El tercero se analiza la cantidad de hemoglobina en el disco óptico en GI y se compara con un grupo de sanos empleando retinografías de fondo de ojo analizadas con el programa Laguna ONhE y se analiza la reproducibilidad de las medidas en ambos grupos.

El cuarto apartado estudia la topografía corneal mediante Pentacam en un grupo de GI frente a individuos sanos elaborando tanto una detallada descripción y comparación de variables morfológicas corneales entre ambos grupos como análisis de regresión binaria combinando el ECC con parámetros de biomecánica corneal en ambos grupos de estudio.

El quinto y último estudio incluido describe un modelo de regresión multivariable en el que se combinan parámetros morfométricos de Pentacam y biomecánicos de ORA para discriminar entre sujetos sanos frente a individuos con GI.

Los resultados obtenidos en los cinco estudios nos permiten hacer una reflexión global sobre la dificultad que conlleva el análisis estructural de pacientes con GI. Sin embargo, los resultados obtenidos con los diferentes dispositivos resultan prometedores de cara a complementar en un futuro la evaluación del GI con variables más objetivas y reproducibles que las empleadas en la actualidad.

1. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

i. Características de la población a estudio

Los pacientes incluidos en los estudios procedían de la consulta de Glaucoma del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio están acorde al tipo de pacientes que presentan GI.⁷²

Se trata de una enfermedad que suele debutar al nacimiento, en algunas ocasiones como en los casos secundarios puede diagnosticarse durante los primeros años de vida y en el caso del GJAA en la infancia tardía o en la pubertad. Es una enfermedad que perdura durante toda la vida por lo que el rango de edad es muy amplio. En los diferentes estudios hemos seleccionado a los GI de un modo distinto.

Además, se ha de tener en cuenta que estando la presente tesis basada en estudios llevados a cabo en un centro terciario de referencia nacional en glaucoma infantil, ignoramos si tales circunstancias podrían haber causado un sesgo en la selección de los casos más graves y/o prevalentes. Por este motivo, los datos presentados han de

interpretarse con cautela y en todo momento atendiendo al contexto de la procedencia de la muestra.

- **Estudio I:** se incluyeron 78 sujetos con diagnóstico de GI (42 hombres y 36 mujeres) con un rango de edad de 3 a 48 años. Los 53 sujetos control (26 hombres y 27 mujeres) tenían un rango de edad de entre 4 a 45 años y fueron reclutados ente el personal del hospital y sujetos sanos que acudían acompañando a pacientes de nuestro servicio. Las edades medias de ambos grupos fueron de 19.18 ± 11.45 en GI, y de 18.07 ± 11.34 en controles.
- **Estudio II:** en este estudio sólo se incluyeron sujetos con una edad inferior a 16 años y en el grupo de GI sólo aquellos con diagnóstico de glaucoma congénito primario (GCP). Siguiendo estos criterios, incluimos 59 niños diagnosticados de GCP y 87 niños sanos. La edad media fue de 9.61 ± 3.23 y de 8.47 ± 2.99 años en el grupo de GCP y grupo control respectivamente y no se encontraron diferencias en la distribución de sexo entre ambos grupos.
- **Estudio III:** se incluyeron un total de 88 ojos de 64 pacientes con GI y 108 ojos de 68 sujetos sanos. En la tabla 1 se puede ver la distribución por sexo y la edad de ambos grupos de estudio así como las características demográficas del grupo de GI. No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a la distribución por sexos. La mediana de edad en GI fue superior a la de los controles. En los pacientes con GI fue de 14 años (P25-P75 10; 25) y de 9 años (P25-P75 7; 13) en los sujetos sanos ($p < 0.0001$). La mayoría de los pacientes incluidos en el grupo de GI estaban diagnosticados de glaucoma congénito primario (GCP). La

edad media del diagnóstico fue de 9.28 ± 23.24 meses. La cirugía más frecuente a la que fueron sometidos fue la goniotomía (1.01%) seguido de la trabeculectomía (0.88%) y con una menor frecuencia se había empleado un dispositivo de drenaje restrictivo (válvula de Ahmed, 0.36%).

- **Estudio IV Y V:** La edad media de los pacientes con glaucoma infantil y controles sanos incluidos en los dos últimos estudios fue de 5.64 ± 2.85 y de 5.20 ± 3.25 ($p=0.376$), respectivamente. La distribución de sexos fue similar para ambos grupos de estudio, siendo la proporción de varones/mujeres de 38/28 y 54/40 en los casos y controles respectivamente ($p=0.082$).

ii. Discusión del orden de las pruebas

Para evitar factores de confusión como la variación diurna de la PIO, todas las visitas se realizan en horario de mañana. Las medidas con todos los dispositivos a estudio fueron llevadas a cabo por la misma persona en todos los casos (LP) para eliminar el factor de variabilidad interexplorador.

Las pruebas fueron llevadas a cabo en un orden establecido con el objetivo de no sesgar las medidas de los diferentes dispositivos y de obtener en primer lugar los datos necesarios para el manejo habitual del paciente dejando para el final aquellas técnicas cuyos resultados fuesen únicamente obtenidas por interés científico. El consentimiento informado debía ser firmado antes del inicio del protocolo exploratorio.

En primer lugar se obtenían las medidas de PIO. Se estableció un periodo de descanso entre tonómetros de al menos cinco minutos. Se continuaba con la exploración en lámpara de hendidura y la observación del aspecto del nervio óptico. La retinografía no midriática y la OCT de CFNR eran las siguientes pruebas. La obtención de la imagen

de Pentacam se realizaba en último lugar para que el tiempo entre la instilación de fluoresceína (Fluotest colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) y la adquisición de las imágenes fuese suficiente para un lavado de prácticamente la totalidad del colirio. Posteriormente se procedía a la instilación del colirio de tropicamida (Tropicamida colirio, Alcon Cusi, Barcelona, España) para la exploración completa del fondo de ojo.

iii. Discusión de los estudios

- **ESTUDIO I: Medida de parámetros biomecánicos y PIO mediante analizador de respuesta ocular (ORA) y medida de PIO por tonometría de aplanación tipo Perkins en un grupo de pacientes con GCP y un grupo control.**

Recientes avances tecnológicos han permitido medir las propiedades biomecánicas de la cornea in vivo, con el resultado de un creciente número de investigaciones en este campo. El dispositivo ORA tiene la capacidad de medir las propiedades biomecánicas corneales como son la CH y el CRF, y la PIO de manera simultánea.

El valor medio de CH en una población con córnea “normal” es de 12,36 mmHg. Mientras que la PIO varía durante el curso del día, parece que la histéresis corneal se mantiene estable. Se ha demostrado que un valor de histéresis reducido se asocia con la progresión de glaucoma.^{159,160}

Ha sido demostrada la reducción de la CH en pacientes con queratocono y con distrofia endothelial de Fuchs, reflejando el desorden en la capa de colágeno estromal en estas patologías.¹⁴⁸

También se han descrito valores de CH reducidos en pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y en glaucoma normotensivo, apoyando a los estudios que postulan que la patología a nivel de la lámina cribosa puede ser detectada mediante cambios en la biomecánica corneal. Con estos resultados, la medida de la CH podría resultar útil en el diagnóstico de glaucoma normotensivo y queratocono incipiente.

En el estudio I presentado en esta tesis doctoral, se ha demostrado un descenso en los parámetros de biomecánica corneal (CH y CRF) en los ojos de pacientes con GI en comparación con los ojos de los sujetos sanos. Esto está en armonía con estudios previos realizados en niños con glaucoma congénito que demostraron del mismo modo que la CH en estos niños está significativamente más reducida en comparación con ojos normales y en los cuales además describieron que los niños con glaucoma que presentaban múltiples estrías de Haab en la exploración clínica eran los que tenían los valores de CH más bajos.¹⁰¹

En la literatura se encuentran estudios en relación con propiedades corneales que no encontraron correlación entre la edad y la CH.⁹⁸ En el estudio I presentado se encontró correlación entre edad y CH en el grupo control, pero no en el grupo de GI.

Esto podría explicarse porque en el caso del GI las propiedades biomecánicas de la cornea no sólo están influidas por el deterioro normal de los tejidos que conlleva la edad, sino también por el estrés mecánico causado por los incrementos de PIO y otros factores deletéreos como los tratamientos tópicos y quirúrgicos.

Se han llevado a cabo multitud de estudios examinando diferentes técnicas de medida de PIO en niños y adultos. Bordon y asociados¹⁶¹ examinaron la precisión de los tonómetros Tono-Pen, Perkins y Schiotz en las medidas de PIO en 77 niños de edades comprendidas entre uno y 60 meses. Concluyeron que tanto el tonómetro Tono-

Pen como el tonómetro Perkins pueden usarse de modo fiable en este grupo de edad de niños.

Levy y asociados,⁷⁵ sin embargo, encontraron que el dispositivo Tono-Pen sobreestimaba la PIO en comparación con la tonometría Perkins en niños con GCP que presentaban PIO mayores de 16 mm Hg. García-Resua y su grupo⁷⁶ examinaron la precisión del tonómetro portátil de rebote ICare en 65 niños y lo encontraron más sencillo de usar en la clínica presentando una fiabilidad similar al tonómetro Tono-Pen pero con una tendencia a sobreestimar los valores de PIO.

Se han llevado a cabo estudios comparando las medidas de PIO y la cooperación en la toma de las medidas con ORA frente a la tonometría de aplanación por contacto tipo Goldman (GAT). Se encontró que la PIOg estimada por ORA se correlaciona bien con la PIO medida con GAT en niños.

Los niños más pequeños que precisan una monitorización frecuente de las medidas de PIO representan un gran problema dado que la exploración clínica resulta difícil y finalmente suelen ser sometidos a múltiples exploraciones bajo anestesia (EBA). Por ello, una técnica de medida de PIO que no requiera contacto y que por tanto permita animar a los niños más pequeños a mejorar la cooperación en la exploración en consulta resultaría de gran utilidad en la evaluación de estos pacientes. Sin embargo, en los pacientes que presentan nistagmo la GAT sigue resultando imprescindible dado que ORA necesita una adecuada fijación de la mirada que no es posible cuando existe nistagmo.⁹⁸

Las diferencias entre las medidas de PIO entre GAT y la PIOcc fueron mayores en el grupo de GI que en el grupo control. Esto podría explicarse por la amplia variedad de alteraciones corneales que pueden presentar los pacientes con GI como son la presencia de estrías de Haab, edema, cicatrices o disminución del ECC.

Los pacientes con córneas más gruesas tienden a presentar valores de PIO obtenidos con GAT mayores que los valores de PIOcc, mientras que en pacientes con córneas delgadas, las medidas de PIO con GAT tienden a ser inferiores a las de PIOcc.¹⁰¹ Otro estudio reciente concluyó que el ECC es significativamente más fino en los ojos con glaucoma en comparación con el ojo adelfo sin glaucoma en niños fáquicos con GCP. Este hallazgo puede ser otro de los factores de confusión cuando se mide la PIO en estos pacientes.⁹⁴

Las medidas de PIO proporcionadas por ORA son significativamente más altas que las obtenidas con GAT a causa de la influencia de diferentes factores que todavía no son del todo comprendidos. Se ha demostrado que las medidas con tonometría de no contacto eran más altas que las obtenidas con GAT.¹⁶² Esta diferencia es más acusada en ojos con valores altos de ECC^{162,163} y con valores altos de PIO.¹⁶⁴

Como la PIOcc está basada en tonometría de no contacto en oposición a las técnicas de aplanación, los valores más elevados de ORA pueden ser debidos al método en sí mismo. También se debe tener en cuenta que entre las diferencias intrínsecas en el ECC, el adelgazamiento corneal asociado a cualquier cirugía intraocular como podría ser una cirugía de glaucoma también suponen un impacto en la arquitectura corneal¹⁶⁵ (propiedades viscoelásticas, rigidez, hidratación).

A favor de las medidas con el dispositivo ORA, PIOcc tiene en cuenta la CH mientras que la tonometría GAT no lo hace. Hasta la fecha, no podemos estimar el factor de impacto de las diferencias de CH en la PIO y en sus medidas. Sin embargo, es importante entender las diferentes técnicas de medida de PIO y los criterios morfológicos (por ejemplo el ECC) y propiedades biomecánicas (por ejemplo la CH) que describen la córnea para mejorar la validez de las medidas de PIO.¹⁶⁶

- **ESTUDIO II: Medida del grosor de la Capa de Fibras Nerviosas de la Retina (CFNR) mediante Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Espectral (SD-OCT) en Glaucoma Congénito Primario (GCP) y niños sanos.**

El examen clínico del nervio óptico por oftalmólogos expertos en glaucoma sigue siendo el estándar para el diagnóstico de lesión glaucomatosa tanto en niños como en adultos. La SD-OCT puede complementar esta exploración clínica proporcionando mediciones objetivas del espesor de la CFNR en pacientes adultos y pediátricos.

La exploración con SD-OCT es sin contacto, rápida y relativamente cómoda para el paciente, resultando ideal para los pacientes pediátricos. Las observaciones clínicas y otros estudios de la CFNR peripapilar han demostrado que el daño glaucomatoso temprano se manifiesta como pérdida de la CFNR a lo largo de los sectores superotemporal y inferotemporal.^{167,168}

Hay una amplia lista de estudios que han investigado la precisión diagnóstica de los parámetros de CFNR proporcionados por SD-OCT en el glaucoma del adulto.¹⁶⁹ Los parámetros de grosor de CFNR evaluados en estos estudios generalmente incluyen el grosor global peripapilar, así como el grosor evaluado por cuadrantes. En función del parámetro específico evaluado y de las características de la población de estudio, las sensibilidades para la detección del daño glaucomatoso para el mejor parámetro de CFNR varían en un rango aproximado de entre el 60% al 98%, con especificidades en rangos de 80% a 95%.

Las AUC de las curvas COR o curvas ROC, índice que resume la precisión diagnóstica, han sido descritas en rangos desde 0.81 a 0.98. En general, los parámetros con la capacidad diagnóstica más precisa han sido el grosor peripapilar global y el grosor de la CFNR en los cuadrantes inferior y superior.⁷⁰⁻¹⁷³ Esto está en armonía con

estudios previos que demostraban que las áreas superior e inferior del nervio óptico se afectan en mayor grado en el glaucoma.^{167,168}

Los resultados presentados en el estudio II de esta tesis doctoral en GI están también en concordancia con los encontrados para glaucoma en adultos, puesto que en el estudio II se obtuvo que las variables que mostraban AUC mayores fueron en orden decreciente el grosor de CFNR global global (0.831), seguido del temporal superior (0.811) y nasal superior (0.770), y por último temporal inferior (0.753) y nasal inferior (0.748). Para las medidas de grosor peripapilar global, el punto de corte que ofrecía una mayor sensibilidad (65.0%) y especificidad (88.51%) fue 90 μm .

En un estudio realizado en 89 pacientes normales pareados por edad con pacientes con glaucoma perimétrico Lu et al.¹⁷⁴ encontraron que la mejor estrategia diagnóstica aislada para los parámetros de grosor de CFNR de SD-OCT es clasificar un ojo como glaucomatoso si la media de los grosores global, del cuadrante inferior o del cuadrante superior es inferior a la normalidad. El grosor global de CFNR que obtuvieron en este estudio fue de $77.9 \pm 15.1 \mu\text{m}$ en los pacientes con glaucoma perimétrico y en el estudio II presentado en esta tesis doctoral se obtuvieron valores similares en el grupo de GI ($76.83 \pm 23.43 \mu\text{m}$).

Se debe tener en cuenta que, a pesar de que los resultados obtenidos en un estudio sobre una población con unas características determinadas no pueden aplicarse en otra población diferente dado que los valores de sensibilidad y especificidad del método diagnóstico a evaluar dependen de la composición de los grupos con enfermedad y el grupo control elegidos, en el estudio II de esta tesis doctoral se han encontrado resultados similares que en los estudios llevados a cabo en sujetos adultos con diagnóstico de glaucoma en términos de los parámetros de grosor de CFNR que presentan AUC mayores.

Del mismo modo que en adultos, el papel exacto del análisis semiautomático de la cabeza del nervio óptico y del grosor de CFNR en el GI no está del todo determinado.

En teoría, una vez que un niño puede ser examinado de modo confortable en la lámpara de hendidura, en principio debería ser posible realizar imágenes del disco óptico con OCT. Para obtener imágenes de calidad con OCT se requiere cooperación, estabilidad en la fijación de la mirada y una relativamente buena agudeza visual pero generalmente no precisa de dilatación pupilar. La atención y el movimiento siguen siendo un problema en el caso de la OCT como lo son también para la perimetria. La adquisición de imágenes tampoco es posible cuando existe nistagmus o una opacidad de medios significativa.

Una de las mayores limitaciones que dificulta una mayor adopción de los dispositivos de imagen en el GI es el hecho de que no existen bases de datos de normalidad de niños. Sin embargo, esta limitación no afecta a la comparación de medidas consecutivas de un mismo individuo, por lo que estos dispositivos sí pueden emplearse para la monitorización de cambios estructurales a lo largo del tiempo como en los adultos.

Un estudio prospectivo observacional en niños con glaucoma confirmó que el grosor de la CFNR y el grosor macular desciende según aumenta el grado de severidad del daño glaucomatoso en el disco óptico medido mediante el examen de retinografías de fondo de ojo.²⁸ El seguimiento longitudinal de los ojos con GI y las medidas seriadas con SD-OCT de esos mismos ojos podrían servir para evaluar el uso de esta tecnología en el control de la progresión del glaucoma.

Algunos estudios pretenden establecer el grosor normal de CFNR y el grosor macular en población infantil, como uno realizado en 83 niños sanos de edades

comprendidas entre 5-15 años empleando el dispositivo SD-OCT.⁸⁹ La media de grosor global de CFNR ($107.6 \pm 1.2 \mu\text{m}$) fue mayor que la descrita en adultos. Sería de gran ayuda si estudios como el descrito proporcionasen la base normativa necesaria para que la nueva generación de dispositivos fuesen útiles en la evaluación y diagnóstico del glaucoma en edades pediátricas.

Una ventaja particular del SD-OCT es la rápida adquisición de imágenes, lo que podría ser útil en los niños de menor edad en los cuales la atención y los movimientos oculares resultan problemáticos. Los dispositivos SD-OCT han mejorado la penetración en el eje axial y la resolución permitiendo visualizar estructuras localizadas en profundidad con mayor claridad. Parece bastante factible que los protocolos de imagen de OCT encuentren un hueco en la valoración del glaucoma en niños.

Se precisa una buena reproducibilidad y baja variabilidad para medir la progresión del glaucoma. Un estudio reciente demostró que la reproducibilidad de Spectralis SD-OCT era muy buena tanto para el grosor de CFNR como para el grosor macular en ojos con glaucoma y en ojos sospechosos de glaucoma en adultos y en niños.⁹⁰

Todavía no se ha consensuado el límite de adelgazamiento medio de CFNR a partir del cual se puede considerar que existe progresión del glaucoma. Mwanza y su grupo¹⁷⁵ han descrito que un adelgazamiento de por lo menos $4\mu\text{m}$ en el grosor global de la CFNR entre dos visitas consecutivas debe ser considerado como sospechoso y que este adelgazamiento puede ser consecuencia de la progresión del glaucoma con mayor probabilidad que por variaciones en las medidas por otros factores.

Leung et al.¹⁷⁶ describieron que la tasa de progresión en el grosor global de CFNR oscilaba en un rango de -1.2 y $-15.4 \mu\text{m}/\text{año}$ para el dispositivo Stratus OCT. Un estudio reciente sugiere que un cambio de $5 \mu\text{m}$ en el grosor global de CFNR es sugestivo de progresión por glaucoma.⁹⁰

Un estudio de casos y controles realizado en 45 ojos de 37 niños con GCP operados de glaucoma y 72 ojos de 41 niños sanos llevado a cabo en un centro terciario del sur de la India encontró que todos los parámetros proporcionados por SD-OCT presentaban diferencias estadísticamente significativas entre ambos.⁹¹

En el estudio II descrito en esta tesis doctoral donde evaluamos niños con GCP usando SD-OCT, encontramos que todos los parámetros de grosor de CFNR eran significativamente diferentes ($p < 0,001$) en los niños con GCP en comparación con los ojos de los niños control excepto en el cuadrante nasal.

El diagnóstico del GCP se diagnostica de forma clínica. Suele debutar a unas edades en las que la adquisición de imágenes del segmento posterior no es posible.

El estudio II presentado demuestra cómo las medidas con SD-OCT pueden evaluar el grosor de CFNR en niños. Además, hemos demostrado la habilidad de esta tecnología, usada en población pediátrica, para diferenciar entre ojos normales y ojos con glaucoma. De esta forma, SD-OCT podría ser una herramienta útil en el glaucoma infantil, y podría complementar al examen del nervio óptico y las retinografías. El estudio II de esta tesis doctoral es un estudio de exploración básico para evaluar el grosor de CFNR en niños con GCP usando la tecnología SD-OCT. Por este motivo, no podemos sacar conclusiones acerca de la habilidad de SD-OCT en el diagnóstico del GCP.

Dado que ninguna de las modalidades de técnicas de imagen tienen bases normativas para población de menos de 18 años, tuvimos que reclutar una cohorte control de niños sin patología ocular para comparar con los sujetos diagnosticados de GCP.

- **ESTUDIO III: Evaluación de la capacidad discriminativa de Laguna ONhE entre sujetos sanos y sujetos con diagnóstico de GI mediante la cuantificación de la cantidad de hemoglobina papilar.**

El objetivo del estudio III descrito en esta tesis doctoral fue evaluar la utilidad en pacientes con glaucoma infantil del análisis de las fotografías del disco óptico mediante el programa Laguna ONhE. El cálculo de la cantidad de Hb se hace de una forma indirecta midiendo el color de la papila con el objetivo de identificar las zonas con mayor alteración o daño papilar que corresponderían a la excavación papilar. Laguna ONhE ya se ha utilizado para el diagnóstico precoz de la neuropatía óptica glaucomatosa y en neuropatías como la causada por la esclerosis múltiple.¹⁷⁷⁻¹⁸⁰

Laguna ONhE es más fácil de usar que otros dispositivos de diagnóstico estructural dado que requiere de una colaboración moderada y no es imprescindible una buena agudeza visual o una fijación estable prolongada como lo es en otros dispositivos de imagen. Además, Laguna ONhE resulta más barato, ya que se precisa tan sólo de una fotografía obtenida con un retinógrafo.

Una de las mayores ventajas de Laguna ONhE es el hecho de que no requiere de ninguna base de datos normativa. Esta limitación es una de las razones principales por la cual otros dispositivos de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT), no se están adoptando para el diagnóstico del GI.

Debido a la mala fijación de muchos niños con glaucoma la obtención de una imagen de buena calidad y fiable con OCT es muy difícil incluso cuando las imágenes son realizadas por un experto.

La realización de una retinografía no requiere de una buena agudeza visual o una fijación estable prolongada. En este estudio se ha encontrado una buena fiabilidad y reproducibilidad de este novedoso método tanto en sujetos sanos como sujetos con

glaucoma. Esto, añadido a su facilidad de uso y su precio económico, lo hacen accesible en la clínica diaria en pacientes con glaucoma de la infancia.

A pesar de que ONH Hb puede presentar valores dentro de los considerados normales en pacientes con glaucoma de la infancia, la Hb en el diámetro vertical del disco y el cociente C/D estimado por el aparato así como el índice diagnóstico GDF resultan más patológicos en los pacientes con glaucoma de la infancia, lo que nos indica posible utilidad en la evaluación de pacientes con GI.

Por otro lado, la buena correlación entre C/D y la cantidad de Hb papilar tanto global como en el eje vertical en ambos grupos, siendo mayor en GI, parece indicar que el programa Laguna ONhE detecta cambios en la coloración de la papila en aquellas zonas que más se alteran por el aumento de la presión intraocular, es decir, la correspondiente a la excavación papilar.

El modelo de regresión múltiple descartó la influencia de factores pronósticos de la enfermedad como la edad del paciente en la determinación de la cantidad de ONH Hb, algo que concuerda con estudios previos en los que la cantidad de ONH Hb no se vio afectada por la edad de los pacientes. Sin embargo, y a pesar de no demostrarse que el número de fármacos antiglaucomatosos o cantidad de cirugías previas afecta a la determinación de la cantidad de ONH Hb, se aprecia una cierta tendencia clínica a que el número de tratamientos antiglaucomatosos que precisa el paciente con GI para controlar la PIO así como el número de cirugías antiglaucomatosas podrían influir en la cantidad de Hb global medida con Laguna ONhE, lo que tendría que corroborarse en estudios con un mayor tamaño muestral.

Sin embargo, la baja prevalencia de esta enfermedad hace difícil realizar estudios incluyendo un mayor número de pacientes que el que hemos realizado.

- **Estudios IV y V: Estudio de las características morfológicas corneales en sujetos con glaucoma infantil.**

El estudio de las propiedades corneales en el GI tiene una gran relevancia, no sólo porque proporciona datos de control o descontrol de la enfermedad, sino porque va a determinar en gran parte el potencial visual del paciente y la técnica quirúrgica de elección. Varios grupos han llevado a cabo estudios en GI llegando a la conclusión de que en el manejo del GI la elección y el éxito de una técnica quirúrgica depende de la duración de PIO elevadas, la presencia de opacidades corneales y del agrandamiento del diámetro corneal.⁹³

La presión intraocular elevada en el ojo en desarrollo de un niño genera la aparición de hallazgos corneales característicos entre los que se incluyen un aumento del diámetro corneal, edema corneal, estrías de Haab, alteraciones en el grosor de la córnea, cambios a nivel histológico y un comportamiento biomecánico alterado.

Algunos de los autores que han descrito los cambios histológicos en sujetos con glaucoma infantil son Loffler¹⁸¹ y Thiagalinga.¹⁸² Ambos autores encontraron hallazgos similares en dos sujetos con glaucoma infantil distintos que consistían en áreas de engrosamiento de la membrana de Bowman alternando con áreas de ausencia de la membrana de Bowman, además de engrosamiento y aumento de la hialinización del estroma corneal. Estos aspectos encontrados resultan relevantes dado que es conocido que la membrana de Bowman no aumenta de grosor con la edad y no se regenera tras ser dañada.¹⁸³

Otro aspecto histológico interesante es que tanto el estroma corneal como las estructuras angulares tienen origen en la cresta neural, apoyando la teoría de Kupfer y Kaiser-Kupfer's que postula que los defectos en la migración de las células de la cresta neural están implicados en los cambios corneales presentes en los glaucomas del

desarrollo.¹⁸⁴ Además, Spencer et al.¹⁸⁵ han descrito la presencia de un edema corneal difuso y bullas epiteliales separadas de la membrana de Bowman por una capa de tejido conectivo.¹⁸⁵

Otros autores han comentado sobre la presencia de melanocitos del iris en la superficie posterior de la córnea en asociación con un endotelio atenuado en pacientes con glaucoma infantil.^{185,186} Hay especulación en cuanto a si estos melanocitos representan una anomalía del desarrollo o son el resultado de la dispersión de melanocitos iridianos después de la cirugía intraocular. Mastropasqua et al.¹⁸⁷ también han descrito que la córnea de sujetos con glaucoma de la infancia muestran características anormales en la membrana de Descemet, estroma y endotelio y que en el estroma corneal posterior la densidad de queratinocitos está reducida de forma considerable.

Sin embargo, los hallazgos histológicos y las características de la córnea evidentes como la presencia de edema corneal, estrías de Haab u opacidades corneales leucomatosas, o bien no se utilizan en la práctica clínica habitual como en el caso de las pruebas histológicas, o no suponen un reto diagnóstico para diferenciar los niños afectados por glaucoma de sujetos sanos cuando están presentes. Sin embargo, en pacientes con glaucoma infantil en el que los rasgos patológicos de la córnea no son tan marcados o evidentes y en sujetos sanos en los que se sospecha diagnóstico de glaucoma infantil es cuando las medidas objetivas tales como el grosor corneal central y los parámetros biomecánicos y topográficos de la córnea pueden ser útiles para establecer o descartar el diagnóstico.

Como ya se mencionó antes, el hecho de que los ojos con glaucoma infantil tienen córneas más delgadas se ha confirmado en muchos estudios. Además, el ECC podría ser un marcador de los diferentes grados de severidad de la enfermedad en pacientes con

glaucoma bilateral según describen Wygnanski-T Jaffe y colaboradores,¹⁸⁸ quienes encontraron que el ojo con el daño glaucomatoso más grave (definido como aquel con valores de PIO más altos, mayor longitud axial, diámetros corneales más grandes, mayor grado de miopía, y excavación del nervio óptico más grande) tenían un ECC menor que el del otro ojo.

Destacando la importancia del papel de la córnea en pacientes con glaucoma infantil, se debe tener en cuenta el estudio reportado por Tong y su grupo,¹⁸⁹ que mide ECC en los niños de Singapur de entre 9 y 11 años de edad encontrando que un cambio en el ECC se asociaba con una diferencia en las medidas de PIO mayor a la de los adultos.

En el estudio de Pentacam incluido en la presente tesis doctoral encontramos córneas más finas en el grupo de glaucoma infantil pero esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Nuestros resultados son acordes a los encontrados por Mendes y su grupo,¹⁹⁰ quienes estudiaron la distribución del ECC y su correlación con otros parámetros biométricos en pacientes con glaucoma de la infancia concluyendo que estos presentaban una queratometría inferior en comparación con los controles, a pesar de que tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas del ECC.

Más allá del espesor de la córnea, la topografía y tomografía permiten obtener información más detallada de la córnea, como por ejemplo su forma, curvatura o la relación de la misma con otras estructuras del segmento anterior. La tomografía emplea imágenes de la sección transversal de la córnea proporcionando de esta forma una gran variedad de información relacionada con las estructuras situadas detrás de la córnea, incluida la información acerca de la densidad o espesor corneal, los mapas de elevación, así como la profundidad de la cámara anterior. Además de en cirugía refractiva y queratocono, la evaluación de la topografía y tomografía corneal es un factor que

debería considerarse en pacientes con glaucoma de la infancia, debido a los bien conocidos cambios patológicos que tienen lugar en los volúmenes de la córnea en estos pacientes (aumento de la longitud axial, alta miopía y buftalmos).

Un estudio reciente realizado por Patil B y su grupo¹⁹¹ usando Orbscan (Orbscan II Topografía Sistema; Bausch & Lomb, Salt Lake City, Estados Unidos) encontró diferencias significativas en la elevación posterior de la córnea y el astigmatismo entre los pacientes con glaucoma infantil y controles pareados por edad. Realizaron la topografía en 58 ojos de pacientes con glaucoma infantil y 28 ojos de controles de la misma edad encontrando un aumento significativo en la elevación posterior de la córnea en ojos con glaucoma infantil, tanto no operados como operados, en comparación con los ojos de sujetos control. Sugirieron que el aumento en la elevación posterior de la córnea podría atribuirse al efecto mecánico del aumento de la PIO en la superficie corneal posterior de la córnea más flexible en los niños. El aumento de la elevación posterior de la córnea aumentaría la potencia negativa de la córnea y contribuiría a su irregularidad. El astigmatismo irregular era también más elevado de forma significativa en los ojos con glaucoma infantil.

Un paso más allá de la estructura es el comportamiento dinámico de la córnea. Las propiedades biomecánicas de la córnea son actualmente el foco de intensa investigación, y estudios clínicos preliminares han informado de una reducción de la histéresis en la presencia de patología corneal, como el queratocono y la distrofia endotelial de Fuchs,¹⁴⁸ en glaucoma primario de ángulo abierto,¹⁹³ glaucoma normotensivo¹⁹⁴ y glaucoma infantil.^{186,192}

Todavía hay un número limitado de técnicas desarrolladas y probadas para la caracterización de la biomecánica de la córnea que puedan aplicarse en la práctica clínica. Uno de estos dispositivos disponibles actualmente es el Analizador de

Respuesta Ocular (ORA) (Reichert, Buffalo, Nueva York, Estados Unidos). La histéresis corneal es una medida directa de las propiedades biomecánicas de la córnea y puede describir con mayor precisión la contribución de la resistencia de la córnea en las mediciones de la PIO que el ECC.¹⁹⁵

La evidencia actual sugiere que la importancia de la biomecánica de la córnea en glaucoma recae principalmente en sus efectos sobre la medición de la PIO. Sin embargo, la posibilidad de que la biomecánica de la córnea pueda proporcionar información acerca de la integridad estructural de la cabeza del nervio óptico no puede ser completamente excluida. Son necesarios más estudios longitudinales para aclarar si las medidas actuales en vivo de las propiedades biomecánicas de la córnea, incluyendo la histéresis corneal, podrían llegar a ser predictores independientes de la susceptibilidad de glaucoma.

Como resultado, además del espesor de la córnea, la histéresis corneal puede ser útil como un factor de clasificación para la evaluación dado que diferentes sujetos con el mismo espesor de la córnea pueden mostrar diferencias significativas en las propiedades mecánicas de la córnea. Por tanto, la histéresis corneal parece proporcionar una caracterización más completa de las propiedades biomecánicas de la córnea que el espesor corneal o ECC y es tal vez una mejor herramienta para su evaluación.¹⁹⁶

Una córnea delgada debido al estiramiento de un paciente con glaucoma infantil podría presentar importantes diferencias anatómicas en comparación con una córnea delgada normal. Un ojo con megalocórnea puede tener reducciones desproporcionadas del espesor corneal central y periférico así como alteraciones microscópicas tales como cicatrices de tracciones endoteliales focales o una reducción de la densidad de queratocitos.^{197, 198} Estas características peculiares pueden propiciar un comportamiento biomecánico diferente en comparación con las córneas delgadas de sujetos normales.

Aunque la medición de la PIO y la evaluación del aspecto del nervio óptico son las características fundamentales de la exploración a lo largo de la vida de un niño con glaucoma, un ojo en desarrollo es vulnerable a otros efectos de la PIO elevada, como son las modificaciones corneales (aumento del diámetro corneal, aumento de la longitud axial y miopía progresiva) por lo que también deben ser tomadas en consideración y monitorizadas de forma regular. Por otra parte, la medición de la PIO en los niños puede ser un reto, ya que se ve influenciada por muchos factores tales como tipo de tonómetro, cooperación, movimientos oculares, anestesia, intubación, uso de espéculo y córnea. A la luz de lo anterior, la PIO se encuentra entre las variables menos precisas a la hora de evaluar a un niño con sospecha o con diagnóstico de glaucoma. Por eso, el diagnóstico de glaucoma infantil nunca debe hacerse por la medición de PIO elevada como único hallazgo. En los niños la conclusión en relación con el diagnóstico o progresión del glaucoma debe basarse en el conjunto de hallazgos clínicos.⁷²

La anestesia general en lactantes y niños pequeños no es un procedimiento exento de riesgos.¹⁹⁹ De hecho, hay una creciente evidencia de que las exposiciones múltiples a los anestésicos generales afectan negativamente el desarrollo del cerebro y pueden causar cambios neuro-cognitivos a largo plazo.²⁰⁰⁻²⁰²

Por ello, una exploración bajo anestesia debe llevarse a cabo sólo cuando los datos que se pretenden adquirir proporcionen un diagnóstico a tiempo y la oportunidad de intervenir quirúrgicamente, o permitan obtener datos importantes que puedan influir en el curso clínico de la enfermedad, de manera que se tomen decisiones terapéuticas tras objetivarse los mismos.⁷²

Los estudios mencionados que emplean nuevos dispositivos como ORA y Orbscan o los resultados obtenidos en el presente estudio con Pentacam, se presentan como una nueva generación de técnicas no invasivas potencialmente útiles en la

evaluación del glaucoma infantil cuando se quiere evitar un examen bajo anestesia. A pesar de que la función de estos parámetros corneales en la predicción de la presencia de glaucoma no está claro y se requieren estudios prospectivos, parece que permiten una evaluación más fácil de los niños con glaucoma infantil.

Pensamos que una combinación de las características corneales que han mostrado diferencias significativas en pacientes con GI en comparación con sujetos sanos usando estos nuevos dispositivos (ORA, Orbscan y Pentacam) podrían permitir discriminar ambos grupos. Por lo que sabemos no se ha descrito antes un estudio de este tipo en la literatura médica.

2. LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS

▪ ESTUDIO I:

En el análisis llevado a cabo en el estudio I una de las principales limitaciones fue la ausencia de una referencia independiente para evaluar la verdadera PIO que permitiese llegar a la conclusión de cuál es el método de medida de PIO más representativo de la PIO real.

Otra limitación a resaltar es que no se ha incluido en el análisis una segmentación de la muestra de acuerdo con los tipos de cirugías realizadas en el grupo de GCP, así como la presencia de estrías de Haab o edema en la córnea.

▪ ESTUDIO II:

Las limitaciones que encontramos para el estudio II de esta tesis doctoral fueron las siguientes:

- La influencia de la LA o del error refractivo en las medidas de CFNR. Es sabido que cuanto mayor sea la LA o el error refractivo más delgada es la medida en la CFNR. Además, los ojos miopes tienden a tener discos inclinados y una distribución de la CFNR diferente de los ojos emétopes. Por esta razón, los ojos miopes suelen quedar fuera del rango normal, incluso cuando no tienen glaucoma o factores de riesgo para glaucoma.
- Futuros estudios deberían tener esto en cuenta y el grupo de control debería ser emparejado con el grupo de glaucoma para LA evitando de esta forma las interferencias acerca de la capacidad de diagnóstico de SD-OCT en GCP.
- La diferencia de edad entre los grupos, que podría ayudar a explicar por qué el grupo de más edad (el grupo de GCP) tiene una CFNR más delgada.

- La gran variabilidad en los casos de GCP, que podría explicar que no se obtuvieran diferencias significativas en cuanto a grosor de CFNR en función del número de cirugías, número de tratamiento tópicos o edad de la primera intervención quirúrgica.

▪ ESTUDIO III:

Una de las limitaciones encontradas en el estudio III fue que tanto la alta variabilidad de la morfología normal de disco óptico humano como los errores de refracción pueden afectar la precisión de las medidas proporcionadas por Laguna ONhE. Es por ello que es el oftalmólogo quien debe tener en cuenta esta limitación cuando se utiliza este método, de la misma manera que se consideran con otras tecnologías de análisis de imágenes digitales.

ESTUDIOS IV Y V:

A pesar de la capacidad de discriminación de las variables analizadas en los estudios IV y V de la presente tesis, aún no se ha establecido si las diferencias son primarias, y por lo tanto presentes en el momento del diagnóstico, o secundarias y adquiridas a lo largo del desarrollo, como consecuencia de la enfermedad. Si fuesen primarias, sería un campo interesante para mejorar el diagnóstico de esta condición, y si fuesen secundarias resultarían interesantes en la evaluación de la progresión del glaucoma.

Debemos ser conscientes de que un sesgo de selección puede haber sido introducido en el presente estudio dado que los parámetros morfométricos en la mayoría de los casos graves son muy difíciles de obtener. Por lo tanto, probablemente los casos con glaucoma de la infancia presentan afectación leve o moderada.

Otro sesgo potencial podría haberse introducido en los valores de ECC. Aunque

se excluyeron los ojos de los pacientes con edema corneal clínicamente detectable en el momento de la evaluación, es posible que algunos de ellos pudieran tener anomalías subclínicas, subestimando la diferencia en el ECC entre normales y los glaucomas congénitos.

3. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

En este apartado se describen las futuras líneas de investigación que derivan de los estudios descritos en la presente tesis doctoral. No cabe duda de que el ámbito del diagnóstico y evaluación estructural en el glaucoma de la infancia presenta una proyección muy atractiva y un futuro prometedor.

La velocidad con que los nuevos dispositivos se desarrollan deja atrás el estudio de la aplicabilidad de las mismas en estos pacientes. Estudios futuros permitirán ir dando alcance a las emergentes técnicas con el objetivo último de mejorar la evaluación, tratamiento y calidad de vida de los pacientes con glaucoma de la infancia.

▪ ESTUDIO I

En el estudio I de la presente tesis doctoral se han encontrado valores de biomecánica corneal disminuidos en los sujetos afectados con glaucoma congénito primario y son numerosos los estudios que demuestran valores reducidos de CH en otras patologías oculares tales como queratonoftalmos y otros tipos de glaucoma del adulto.^{148,193,194,203,204}

Hasta la fecha, no podemos calcular la influencia que presenta la CH en la PIO y en sus medidas. Estudios futuros en los cuales pueda aislarse como variable única la CH y el resto de factores de confusión sean eliminados a la hora de medir la PIO podrían permitir estimar el impacto que tiene la CH en la PIO.

Un análisis segmentado dentro del grupo de GCP en función del tipo y número de cirugías y tratamientos tópicos, así como la presencia de alteraciones corneales (estrías de Haab, leucomas, edema) resultaría interesante.

▪ ESTUDIO II

El ritmo al que la tomografía de coherencia óptica (OCT) evoluciona ha llevado entre otras cosas al desarrollo de dispositivos portátiles de SD-OCT que ya están disponibles para su empleo en quirófano. Un estudio prospectivo realizando medidas seriadas con SD-OCT durante las exploraciones bajo anestesia (EBA) en sujetos con diagnóstico de glaucoma infantil podría resultar interesante con el objetivo de introducir una posible mejora en la precisión en la evaluación del disco óptico y quizá a la hora de estudiar la utilidad de esta tecnología en la detección de progresión.

Por otro lado, futuros estudios que determinen la influencia que presentan en las medidas del grosor de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) los defectos refractivos, la longitud axial (LA) y diferentes parámetros del disco óptico (excavación, tamaño y volumen del anillo neuroretiniano) en ojos pediátricos en crecimiento resultaría de gran interés.

Los resultados de estos estudios cobrarían especial importancia en la evaluación de sujetos con glaucoma infantil donde los valores de LA, los defectos refractivos altos

y las alteraciones morfológicas del disco pueden actuar como factores de confusión a la hora de evaluar la pérdida de grosor de la CFNR por el daño glaucomatoso.

En esta línea de investigación, Meng-Tian Kang y colaboradores han publicado ya resultados preliminares de un estudio que se está llevando a cabo en niños de origen asiático: “*The Anyang Childhood Eye Study*”.^{205, 206}

Estudios de las mismas características deberían llevarse a cabo en población pediátrica de diferentes etnias para establecer bases de datos útiles en la detección de adelgazamiento de la CFNR por daño glaucomatoso.

▪ ESTUDIO III

Con el objetivo de determinar si el número de tratamientos antiglaucomatosos tópicos, el número de cirugías, tiempo de descontrol de la PIO, tipo de glaucoma de la infancia, y otros factores podrían influir en la cantidad de Hb global medida con Laguna ONhE se precisan estudios con un mayor tamaño muestral. Para llevar a cabo estos análisis se precisa una estratificación de los sujetos con unas características basales de enfermedad similares para determinar si el factor introducido (una cirugía o un nuevo fármaco por ejemplo) son los responsables del cambio de la cantidad de Hb.

Laguna ONhE se presenta como una herramienta de apoyo que gracias a su fácil aplicación y su barato coste que permite obtener medidas seriadas en cada individuo, permitirá dilucidar en un futuro próximo si aporta algún beneficio adicional en la evaluación del GI.

▪ ESTUDIO IV

En el estudio IV de la tesis doctoral se pone en evidencia que existen diferencias estructurales y de biomecánica corneal entre pacientes con glaucoma infantil frente a sanos. Si estas diferencias son inherentes a la propia enfermedad o se desarrollan a lo largo del curso de la misma está todavía por determinar.

La evidencia actual sugiere que la importancia de la biomecánica de la córnea en glaucoma recae principalmente en sus efectos sobre la medición de la PIO. Sin embargo, la posibilidad de que la biomecánica de la córnea pueda proporcionar información acerca de la integridad estructural de la cabeza del nervio óptico no puede ser completamente excluida. Son necesarios más estudios longitudinales para aclarar si las medidas actuales en vivo de las propiedades biomecánicas de la córnea, incluyendo la histéresis corneal, podrían llegar a ser predictores independientes de la susceptibilidad de glaucoma.

▪ ESTUDIO V

La búsqueda de parámetros corneales topográficos y/o biomecánicos que puedan ser determinados sin la necesidad de llevar a cabo una exploración bajo anestesia en casos dudosos en los cuales los datos clínicos no sean concluyentes para diagnosticar de glaucoma de la infancia podría resultar útil.

El estudio en detalle de la topografía corneal mediante un estudio longitudinal de casos y controles permitirá dilucidar si algunas de las diferencias que se han presentado en la presente tesis doctoral son inherentes a la condición de presentar glaucoma infantil o si, por el contrario, son consecuencia de los tratamientos tópicos y quirúrgicos o de la

simple elongación de la LA por el aumento de PIO. Por otro lado, la baja agudeza visual que en muchas ocasiones padecen los sujetos afectados de GI puede ser consecuencia del daño glaucomatoso pero también de las alteraciones corneales que muchos de ellos presentan.

Pentacam permite determinar con una gran precisión la irregularidad de los astigmatismos y las aberraciones de alto orden que en última instancia podrían tener un papel relevante en la agudeza y calidad visual final de estos pacientes. El estudio de este ámbito resulta excitante debido en parte a que quizá se podría mejorar la calidad visual en caso de que esta dependa de factores corneales puramente topográficos y/o refractivos, aunque no cabe duda de que falta todavía mucho por estudiar en este campo.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

▪ ESTUDIO I:

1.- Se ha observado un descenso de la histéresis corneal y en el factor de resistencia corneal en pacientes con glaucoma congénito primario en comparación con sujetos control.

2.- Los valores de presión intraocular (PIO) medida con Perkins, y los valores de PIO proporcionados por ORA (PIO corneal compensada o PIOcc, y PIO correlacionada con Goldman o PIOg) resultaron más elevados en el grupo de glaucoma congénito primario frente al grupo control.

▪ ESTUDIO II:

3.- Se ha encontrado una disminución en los valores de grosor en la capa de fibras nerviosas de la retina medidos con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en todos los cuadrantes a excepción de en el sector nasal en niños con diagnóstico de glaucoma congénito primario con respecto a sujetos sanos de la misma edad.

▪ ESTUDIO III:

4.- Tanto la estimación de la excavación del nervio óptico como el factor discriminante de glaucoma proporcionado por el programa Laguna ONhE mostró diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con diagnóstico de glaucoma infantil y los controles sanos.

5.- La cantidad de hemoglobina mostró una reducción significativa en el grupo de glaucomas con respecto a los sanos en más de la mitad de los sectores 24 sectores en los que el programa divide la papila.

▪ **ESTUDIO IV:**

6.- Los valores de elevación corneal posterior máxima, elevación corneal posterior en el ápex y de elevación corneal anterior máxima resultaron estadísticamente superiores en los sujetos con glaucoma de la infancia con respecto a los valores encontrados en individuos sanos.

7.- El volumen medio y la profundidad de la cámara anterior fueron significativamente mayores en los ojos de los pacientes en comparación con los ojos control.

8- Se encontraron diferencias en la relación entre el grosor corneal central y la histéresis corneal en ambos grupos de estudio. En los controles la relación resultó lineal hasta grosores de 580 micras. Sin embargo, no se encontró esta relación lineal en el grupo de sujetos con glaucoma congénito primario.

▪ **ESTUDIO V:**

9.- El conjunto de parámetros corneales formado por la histéresis corneal, el factor de resistencia corneal, la elevación corneal posterior máxima, la elevación corneal anterior máxima y el grosor corneal central fueron capaces de discernir entre un grupo de sujetos con glaucoma congénito primario frente a un grupo de sujetos sanos.

CONCLUSIONS

▪ **STUDY I:**

- 1.- A decrease in CH and CRF was observed in patients with primary congenital glaucoma.
- 2.- Intraocular pressure (IOP) values measured with Perkins and with ORA (corneal-compensated IOP or IOPcc and Goldman-correlated IOP or IOPg) were higher in primary congenital glaucoma patients compared to controls.

▪ **STUDY II:**

- 3.- A reduction in peripapillary retinal nerve fiber layer measurements obtained with spectral domain optical coherence tomography were found in all sectors except in nasal sector in children diagnosed with primary congenital glaucoma compared to age-matched controls.

▪ **STUDY III:**

- 4.- The estimated cup-disc ratio and the glaucoma discriminant function provided by Laguna ONhE were statistical different between subjects diagnosed with childhood glaucoma and healthy controls.
- 5.- Optic disc Hb percentages showed a significant reduction in childhood glaucoma patients compared to healthy controls in more than half of the 24 sectors of the papilla obtained by Laguna OnhE.

▪ **STUDY IV:**

6.- Posterior corneal maximum elevation, posterior apex elevation and anterior corneal maximum elevation values were statistically higher in children with childhood glaucoma compared to the values found in healthy subjects.

7.- The mean anterior chamber volume and anterior chamber depth recorded in eyes with childhood glaucoma were significantly higher than that in control eyes.

8- Differences in the relationship between central corneal thickness and corneal hysteresis were found in both study groups. In the control group an homogeneous linear relationship was observed that was interrupted from central corneal thickness values above 580 μm . In childhood glaucoma patients the same linear relationship between the same parameters was not found.

▪ **STUDY V:**

9.- The group of parameters including corneal hysteresis, corneal resistance factor, posterior maximum corneal elevation, anterior maximum corneal and central corneal thickness were able to discern between primary congenital glaucoma patients and healthy controls.

ANEXOS

4. ANEXOS

Anexo I. Información al paciente

Título del estudio: “EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ESTRUCTURALES EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE LA INFANCIA.”

Este formulario de consentimiento puede contener palabras que no entienda. Por favor, pregunte a su doctor o al personal del estudio cualquier palabra o información que no entienda claramente.

INTRODUCCIÓN.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de decidir si quiere participar, lea atentamente este formulario de consentimiento y pregunte todo lo que desee. La decisión de participar en el estudio es voluntaria y en cualquier momento podrá retirarse del mismo. Si decide no participar o si abandona el estudio, esto no repercutirá sobre la relación con su médico ni representará ningún perjuicio para su tratamiento. Se le informará de cualquier novedad que pudiera afectar su deseo de participar en el estudio. Si su médico cree que es mejor para usted, podrá retirarlo del estudio con o sin su consentimiento.

ANTECEDENTES Y OBJETIVO.

Pretendemos determinar parámetros estructurales en pacientes diagnosticados de glaucoma de la infancia y comparar estos datos con los obtenidos en sujetos sanos del mismo rango de edad con el objetivo de encontrar si existen diferencias que puedan explicar mejor la fisiopatología de esta enfermedad y/o ayudar en el diagnóstico o en la evaluación de progresión del glaucoma infantil.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE ESTUDIO.

Si tiene interés en participar en el estudio, durante la visita rutinaria de control de glaucoma infantil en caso de padecerlo o de corrección refractiva en caso de ser sujeto sano, que realiza periódicamente en nuestro Servicio se recogerá información sobre su historia clínica / oftalmológica, medicación que utiliza, e información personal, para asegurar que cumple unos criterios específicos y si cumple los criterios de inclusión se utilizarán sus datos para el presente estudio.

El paciente será sometido a evaluación de agudeza visual; biometría; biomicroscopía; medición de presión intraocular con tonómetro de aplanación Perkins; medida de biomecánica corneal con ORA; análisis de parámetros de topografía corneal con Pentacam, análisis de capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) mediante tomografía de coherencia óptica, retinografía y evaluación de fondo de ojo.

Muchas de estas evaluaciones se llevan a cabo de manera rutinaria en una evaluación oftalmológica rutinaria.

El posterior análisis de los parámetros estructurales es lo que de modo adicional se llevará a cabo en estos sujetos. De modo que no se someterá a más pruebas de las necesarias a las que se realizan de modo rutinario sino que simplemente se llevará a cabo un estudio con los datos obtenidos siempre que el paciente esté conforme con ello.

La biomecánica corneal informa acerca de la elasticidad y resistencia que presenta la córnea cuando es sometida a presiones o fuerzas deformantes. Los parámetros topográficos hacen referencia al grosor, amplitud y medidas de la córnea así como a las características de la superficie como pueden ser la regularidad o irregularidad de la misma o su potencia dióptrica.

La medida de la CFNR permite hacer una estimación del daño glaucomatoso y por medio de la retinografía pretendemos evaluar el contenido de hemoglobina a nivel de las estructuras del disco óptico empleando un programa de análisis novedoso llamado Laguna ONhE.

EFFECTOS SECUNDARIOS/ RIESGOS.

No dude en preguntar al médico sobre cualquier duda que presente sobre las exploraciones que se le van a realizar.

No existen problemas descritos en la realización de estas pruebas.

RIESGOS IMPREVISTOS

Además de estos riesgos, podrían existir otros imprevisibles. En caso de cualquier problema de salud debe informar al médico inmediatamente, tanto si sospecha que puede estar relacionado con el estudio como si no cree que lo esté.

CONFIDENCIALIDAD

Los datos van a ser introducidos en un fichero de investigación cuya finalidad es realizar estudios clínicos. El responsable del fichero es SERMAS (Servicio Madrileño de Salud) y usted podrá ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a los datos poniéndose en contacto con el investigador principal del estudio.

Su información del estudio se registrará en formularios. Los responsables del estudio, Comité Ético y autoridades sanitarias pueden revisar su documentación clínica para verificar los procedimientos de estudio y/o los datos hasta los límites permitidos por las leyes y regulaciones vigentes sin violar su confidencialidad (Ley 15/99). Los resultados podrán publicarse pero su nombre no aparecerá en ningún informe o publicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

La participación en el estudio es voluntaria. Si decide no participar o se retira en cualquier momento, no perderá ninguno de los beneficios que de otra manera tendría.

TERMINACIÓN PRECOZ

Como en cualquier estudio, existe la posibilidad de que el estudio finalice de forma precoz o que su participación finalice antes de la visita final sin su consentimiento.

NUEVOS HALLAZGOS

Si aparecen nuevos hallazgos en el estudio que pudieran afectar su deseo de participar, o afectar a su salud tanto durante como después de su participación en este estudio, el médico del estudio se lo notificará.

Recibirá una copia de este formulario firmado y fechado.

Anexo II. Consentimiento informado.

Título del estudio: “EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ESTRUCTURALES EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE LA INFANCIA.”

Yo (Poner nombre y apellidos):

Declaro que he sido amplia y satisfactoriamente informado de forma oral, he leído este documento, he comprendido y estoy conforme con las explicaciones del procedimiento, que dicha información ha sido realizada. He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con (Nombre del investigador):

Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio

Firma del participante

Fecha

Firma del investigador

Fecha

ANEXO III: Hoja de información para menores y documento de asentimiento informado.

Título del estudio: “EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ESTRUCTURALES EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE LA INFANCIA.”

Nombre del investigador principal: Dra. Lucía Perucho González.

Dirección del Centro de investigación: Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Glaucoma, Edificio General Ala Norte, Planta 1. C/Profesor Martín Lagos, s/n, Madrid, 28040, España.

Este es un estudio de investigación clínica: El médico del estudio quiere averiguar si existen diferencias en la estructura de los ojos de los pacientes que presentan la enfermedad llamada glaucoma de la infancia frente a los ojos de los individuos que no tienen esta enfermedad.

Finalidad del estudio: Te proponemos participar en este estudio para que podamos averiguar si existen o no estas diferencias. Los médicos y enfermeras te explicarán el estudio y responderán a cualquier pregunta que tengas. Si estás de acuerdo en participar en este estudio te pedirán que firmes este documento. Tus padres firmarán otro documento.

Puedes hablar con tus padres y pedirles que te dejen leer la información que el médico les ha entregado.

¿Qué te va a suceder si participas en el estudio? No habrá que realizar pruebas que te resulten molestas ni tendrás que tomar ningún tratamiento adicional al que ya tomas. No se te pedirá que acudas con mayor frecuencia a ver al médico del estudio. El médico del estudio únicamente recogerá información de las pruebas realizadas en esta visita.

¿Hay algo que pueda hacer que te encuentres mal o te sientas incómodo o que te pueda dar miedo? Acuérdate de que debes decir a tus padres/tutor legal y al médico del estudio todo lo que sientas mientras estás en el estudio. Las pruebas que vamos a realizarte no son molestas y no precisan que te pongamos ningún tratamiento adicional. En caso de que tras haber firmado el documento y cuando estemos realizando las pruebas cambies de opinión y decidas no continuar simplemente tendrás que avisar y se suspenderá de inmediato la realización de las pruebas.

¿Tiene algo bueno participar en el estudio?

La participación en este estudio le permitirá al médico del estudio registrar información para intentar mejorar el conocimiento del glaucoma de la infancia en los niños y adolescentes como tú. De esta manera, cuanto más se conozca de esta enfermedad mejores tratamientos habrá para que estos pacientes mejoren.

¿Tienes que participar en el estudio? La participación es voluntaria y **no tienes que participar en el estudio si no quieres hacerlo.**

Tú decides si quieres estar en este estudio o no. Nadie se va a enfadar contigo si decides no participar.

Tus médicos o padres/tutor legal no pueden obligarte a participar en el estudio si no quieres hacerlo. Si decides participar ahora y más tarde cambias de opinión, podrás dejar de participar en el estudio. Si quieres dejarlo en algún momento, díselo simplemente al médico del estudio o a tus padres/tutor. El médico del estudio seguirá tratándote si no quieres participar en el estudio.

Contactos y preguntas:

Puedes hacer preguntas sobre el estudio en cualquier momento.

El médico del estudio te explicará lo que significa participar en el estudio de investigación. También te explicará lo que es tener un glaucoma de la infancia o presión alta en el ojo. Debes hacer todas las preguntas que tengas al médico del estudio. También debes hablar con tus padres/tutor legal sobre el estudio y sobre tu glaucoma o presión alta del ojo (en caso de que lo tengas).

Puedes hacer preguntas sobre lo que te estamos explicando. Puedes señalar en este papel las cosas sobre las que quieres saber más. Si no comprendes algo, pregúntanoslo. Queremos que nos hagas preguntas ahora y en cualquier momento que se te ocurran.

Para participar en este estudio tú y tus padres/tutor legal tendréis que estar de acuerdo en ello. Con todo, eres tú quien decide si quieres hacerlo.

Título del estudio:

“EVALUACIÓN DE PARÁMETROS ESTRUCTURALES EN PACIENTES CON GLAUCOMA DE LA INFANCIA.”

5. Quisiera participar en el estudio señalado más arriba.

6. -----

Firma del participante

Fecha

Hora

7. Nombre del participante (impreso o en mayúscula)

8. Asentimiento de sujetos de 6-17 años:

9. Declaración del investigador que ha explicado el asentimiento:

1. He explicado todos los aspectos de la investigación al sujeto de la manera mejor adaptada a su capacidad de comprensión.
2. He respondido a todas las preguntas del sujeto acerca de esta investigación.
3. El sujeto acepta participar en la investigación.
4. Creo que la decisión del sujeto de participar es voluntaria.
5. El médico del estudio y el personal del estudio aceptan respetar el desacuerdo del sujeto expresado física o emocionalmente en cualquier momento durante esta investigación en el caso de que dicho desacuerdo se deba a algo realizado exclusivamente a los fines de esta investigación.

Firma del investigador

Fecha

Hora

Nombre del investigador (impreso o en mayúscula)

Cuando las condiciones del menor lo permitan, y siempre que el menor tenga 12-17 años, también deberá otorgar su consentimiento a participar en la investigación. Deberá tenerse en cuenta la negativa del paciente o la retirada de su consentimiento a participar en este estudio, nunca deberá ignorarse.

El progenitor/tutor legal del menor tiene que firmar el documento de consentimiento informado principal. La sola firma del documento de asentimiento no es suficiente para permitir entrar en el estudio a un niño o adolescente menor de 18 años.

Si llegaras a la edad adulta durante el estudio, tendrás que volver a dar tu consentimiento con el modelo para adultos.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Papadopoulos M, Khaw PT. Childhood glaucoma. In: Taylor D, Hoyt CS (eds) *Pediatric Ophthalmology Strabismus*. Elsevier Saunders: Philadelphia, 2005, pp 458-471.
- 2 Taylor RH, Ainsworth JR, Evans AR, Levin AV. The epidemiology of pediatric glaucoma: the Toronto experience. *J AAPOS* 1999; 3: 308–315.
- 3 Shaffer RN, Weiss DI. Infantile glaucoma: diagnosis and differential diagnosis. *Congenital and Pediatric Glaucomas*. CV Mosby: St Louis, 1970, pp 37–59.
- 4 Vasiliou V, Gonzalez FJ. Role of CYP1B1 in glaucoma. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:333-358.
- 5 Mashima Y, Suzuki Y, Sergeev Y et al. Novel cytochrome P4501B1 (CYP1B1) gene mutations in Japanese patients with primary congenital glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:2211-2216.
- 6 Hollander DA, Sarfarazi M, Stoilov I et al. Genotype and phenotype correlations in congenital glaucoma: CYP1B1 mutations, goniodysgenesis, and clinical characteristics. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:993-1004.
- 7 Chavarria-Soley G, Sticht H, Aklillu E et al. Mutations in CYP1B1 cause primary congenital glaucoma by reduction of either activity or abundance of the enzyme. *Hum Mutat*. 2008;29:1147-1153.
- 8 Badeeb OM, Miccheal S, Koenekoop RK et al. CYP1B1 mutations in patients with primary congenital glaucoma from Saudi Arabia. *BMC Med Genet*. 2014;15:109.
- 9 Williams AL, Bohnsack BL. Neural crest derivatives in ocular development: Discerning the eye of the storm. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105:87-95.
- 10 Papadopoulos M, Cable N, Rahi J, Khaw PT, The BIG Eye Study Investigators. The British Infantile/Childhood Glaucoma (BIG) Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48: 4100-4106.
- 11 Duke-Elder S. *System of Ophthalmology*. CV Mosby: St Louis, 1969, pp 548–565.
- 12 Richardson KT, Ferguson Jr WJ, Shaffer RN. Long-term functional results in infantile glaucoma. *Trans Am Acad Ophthalmol* 1967; 71: 833–836.
- 13 Barkan O. Operation for congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 552–568.

14. Smith R. A new technique for opening the canal of Schlemm. Preliminary report. *Br J Ophthalmol* 1960; 44: 370–373.
15. Smith R. Nylon filament trabeculotomy in glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc UK* 1962; 82: 439–454.
16. Burian HM. A case of Marfan's syndrome with bilateral glaucoma: with description of a new type of operation for developmental glaucoma (trabeculotomy ab externo). *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 1187–1192.
17. Allen L, Burian HM. Trabeculotomy ab externo. A new glaucoma operation: technique and results of experimental surgery. *Am J Ophthalmol* 1962; 53: 19–26.
18. Dannheim R, Harms H. Technic, success and mode of action of trabeculotomy. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1969; 155: 630–637.
19. Sampaolesi R, Caruso R. Ocular echometry in diagnosis of congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 574–577.
20. Henriques MJ, Vessani RM, Reis FA, de Almeida GV, Betinjane AJ, Susanna Jr R. Corneal thickness in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2004; 13: 185–188.
21. Muir KW, Jin J, Freedman SF. Central corneal thickness and its relationship to intraocular pressure in children. *Ophthalmol* 2004; 111: 2220–2223.
22. Brandt JD, Casuso LA, Budenz DL. Markedly increased central corneal thickness: an unrecognised finding in congenital aniridia. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 348–350.
23. Whitson JT, Liang C, Godfrey DG, Petroll WM, Cavanagh HD, Patel D et al. Central corneal thickness in patients with congenital aniridia. *Eye Contact Lens* 2005; 31: 221–224.
24. Suri F, Yazdani S, Narooie-Nejhad M, et al. Variable expressivity and high penetrance of CYP1B1 mutations associated with primary congenital glaucoma. *Ophthalmology* 2009;116:2101-2109.
25. Bejjani B, Stockton D, Lewis R, et al. Multiple CYP1B1 mutations and incomplete penetrance in an inbred population segregating primary congenital glaucoma suggest frequent de novo events and dominant modifier locus. *Hum Molec Genet* 2000;9:367-374.
26. Khan A. Genetics of primary glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:347-355.
27. Stone E, Fingert J, Alward W, et al. Identification of a gene that causes primary open angle glaucoma. *Science* 1997;275(5300):668-670.
28. Shepard A, Jacobson N, Millar JC, et al. Glaucoma causing myocilin mutants require the Peroximal targeting signal-1 receptor (PTSIR) to elevate intraocular pressure. *Hum Mol Genet* 2007;16:609-617.

- 29 Walton DS, Katsavounidou G. Newborn primary congenital glaucoma: 2005 update. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:333-341.
- 30 Gupta V, Gupta S, Dhawan M, et al. Inter ocular asymmetry in juvenile onset primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol* 2011;39:633-638.
- 31 Melki R, Colomb E, Lefort N, et al. CYP1B1 mutations in French patients with early-onset primary open-angle glaucoma. *J Med Genet* 2004;41:647-651.
- 32 Vincent AL, Billing G, Buys Y, et al. Digenic inheritance of early-onset glaucoma: CYP1B1, a potential modifier gene. *Am J Hum Genet* 2002;70:448-460.
- 33 Semina EV, Reiter R, Leysens NJ, et al. Cloning and characterization of a novel bicoid-related homeobox transcription factor gene, RIEG, involved in Rieger syndrome. *Nature Genetics* 1996;14:392-399.
- 34 Borges A, Susanna RJ, Carani J, et al. Genetic analysis of PITX2 and FOXC1 in Rieger Syndrome patients from Brazil. *J Glaucoma* 2002;11:51-56.
- 35 Lines M, Kozlowski K, Kulak S, et al. Characterization and prevalence of PITX2 microdeletions and mutations in Axenfeld-Rieger malformations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:828-833.
- 36 Chang T, Summers C, Schimmenti L, Grajewski AL. Axenfeld- Rieger syndrome: new perspectives. *Br J Ophthalmol* 2012; 96:318-322.
- 37 Stone D, Kenyon K, Green W, Ryan S. Congenital central corneal leukoma (Peters anomaly). *Am J Ophthalmol* 1976;81:173-193.
- 38 Vincent A, Billingsley G, Priston M, et al. Phenotypic heterogeneity of CYP1B1: mutations in a patient with a Peters anomaly. *J Med Genet* 2001;38:324-326.
- 39 Reis LM, Semina EV. Genetics of anterior segment dysgenesis disorders. *Current Opinion in Ophthalmology* 2011;22:314-324.
- 40 Doucette L, Green J, Fernandez B, et al. A novel, non-stop mutation in FOXE3 causes an autosomal dominant form of variable anterior segment dysgenesis including Peters anomaly. *Eur J Hum Genet* 2011;19:293-299.
- 41 Ormestad M, Blixt A, Churchill A, et al. Foxe3 haploinsufficiency in mice: a model for Peters anomaly. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1350-1357.
- 42 Lesnik Oberstein S, Kriek M, White S, et al. Peters Plus syndrome is caused by mutations in B3GALTL, a putative glycosyltransferase. *Am J Hum Genet* 2006;79:562-566.
- 43 Willcock C, Grigg J, Wilson M, et al. Congenital iris ectropion as an indicator of variant aniridia. *Brit J Ophthalmol* 2006;90:658-569.

- 44 McCulley TJ, Mayer K, Dahr SS, et al. Aniridia and optic nerve hypoplasia. *Eye* 2005; 19:762-764.
- 45 Dharmaraj N, Reddy A, Kiran V, et al. PAX6 gene mutations and genotype-phenotype correlations in sporadic cases of aniridia from India. *Ophthalmic Genet* 2003; 24:161-165.
- 46 Tzoulaki I, White IM, Hanson IM. PAX6 mutations: genotype-phenotype correlations. *BMC Genet* 2005; 6: 27.
- 47 Jordan T, Hanson I, Zaletayev D, et al. The human PAX6 gene is mutated in two patients with aniridia. *Nature Genetics* 1992;1: 328-332.
- 48 Kumar A, Duvvari MR, Prabhakaran VC, et al. A homozygous mutation in LTBP2 causes isolated microspherophakia. *Hum Genet* 2010; 128: 365-371.
- 49 Haji-Seyed-Javadi R, Jelodari-Mamaghani S, Paylakhi SH, et al. LTBP2 mutations cause Weill- Marchesani and Weill- Marchesani-like syndrome and affect disruptions in the extra-cellular matrix. *Hum Mutat* 2012; 33: 1182-1187.
- 50 Williams AL, Bohnsack BL. Neural crest derivatives in ocular development: discerning the eye of the storm. *Birth Defects Res C Embrio Today* 2015;105: 87-95.
- 51 Anderson DR. The development of the trabecular meshwork and its abnormality in primary infantile glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981;79:458-485.
- 52 Anderson DR. Pathology of the glaucomas. *Br J Ophthalmol* 1972; 56: 146-157.
- 53 Worst J.G.F. The pathogenesis of congenital glaucoma. Springfield, Thomas 1966.
- 54 Anderson, D.R. Pathology of the glaucomas. *Br J Ophthal* 1972; 56: 146–157.
- 55 Van Buskirk, E.M. Clinical implications of iridocorneal angle development. *Ophthalmology* 1981; 88: 361–367.
- 56 Reme, C., S.L d'Epinay. Periods of development of the normal human chamber angle. *Doc Ophthalmol* 1981; 51: 41–268.
- 57 McMenamin, P.G. A quantitative study of the prenatal development of the aqueous outflow system in the human eye. *Exp Eye Res* 1991; 53: 505–517.
- 58 Tripathi, R.C., B.J. Tripathi. Functional anatomy of the anterior chamber angle; in Jakobiec F.J. (ed): *Ocular Anatomy, Embryology and Teratology*. Philadelphia, Harper & Row 1982; pp 197–284.
- 59 Barishak, R.E. Differentiation; in Barishak R.E. (ed): *Embryology of the Eye and Its Adnexa*. Basel, Karger 2001; pp 38–104.
- 60 Ramírez JM , Ramírez AI, Salazar JJ, et al. Schlemm's canal and the collector channels at different developmental stages in the human eye. *Cells Tissues Organs*

2004; 178: 180-185.

61 Hoskins HD Jr, Shaffer RN, Hetherington J. Anatomical classification of the developmental glaucomas. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1331-1336.

62 Barkan O. Pathogenesis of congenital glaucoma: gonioscopic and anatomic observation of the angle of the anterior chamber in the normal eye and in congenital glaucoma. *Ophthalmology* 1955; 40: 1-11.

63 Worst JG. Congenital glaucoma. Remarks on the aspect of chamber angle, ontogenic and pathogenic background, and mode of action of goniotomy. *Invest Ophthalmol* 1968; 7: 127-134.

64 Allen L, Burian HM, Braley AE. A new concept of the development of the anterior chamber angle; it's relationship to developmental glaucoma and other structural anomalies. *AMA Arch Ophthalmol* 1955; 53: 783-798.

65 Shaffer RN. Pathogenesis of congenital glaucoma; gonioscopic and microscopic anatomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1955; 59: 297-308.

66 Maumenee AE. The pathogenesis of congenital glaucoma; a new theory. *Am J Ophthalmol* 1959; 47: 827-859.

67 Hara K. Basic and clinical studies on glaucoma in childhood. Part 5. Fine structure of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1977;81: 995-1005.

68 Maul E, Strozzi L, Muñoz C, Reyes C. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 667-673.

69 Tawara A, Inomata H. Developmental immaturity of the trabecular meshwork in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1981; 92: 508-525.

70 Crombie AL, Cullen JF. Hereditary glaucoma occurrence in five generations of an Edimburgh family. *Br J Ophthalmol* 1964; 48: 143-147.

71 Rojas B, Ramírez AI, de-Hoz R. Structural changes of the anterior chamber angle in primary congenital glaucoma with respect to normal development. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006 ;81: 65-71.

72 Weinreb RN, Grajewski A, Papadopoulos M, et al. Childhood Glaucoma. WGA Consensus Meeting Publications. Krugler Publications 2013.

73 Radtke ND, Cohan BE. Intraocular pressure measurement in the newborn. *Am J Ophthalmol* 1974; 78: 501-504.

74 Sihota R, Tuli D, Dada T, et al. Distribution and determinants of intraocular pressure in a normal pediatric population. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2006; 43: 14-18.

- 75 Levy J, Lifshitz T, Rosen S, et al. Is the tono-pen accurate for measuring intraocular pressure in young children with congenital glaucoma? *J AAPOS* 2005; 9: 321-325.
- 76 Garcia-Resua C, Gonzalez-Meijome JM, Gilino J, Yebra-Pimentel E. Accuracy of the new ICare rebound tonometer vs. other portable tonometers in healthy eyes. *Optom Vis Sci* 2006; 83: 102-107.
- 77 Bradfield YS, Kaminiski BM, Repka MX, et al. Comparison of Tono-Pen and Goldman applanation tonometers for measurement of intraocular pressure in healthy children. *J AAPOS*. 2012; 16: 242-248.
- 78 Eisenberg DL, Dherman BG, McKeown CA, Schuman JS. Tonometry in adults and children. A manometric evaluation of pneumatonometry, applanation, and TonoPen in vitro and in vivo. *Ophthalmology* 1998; 105: 1173-1181.
- 79 Kageyama M, Hirooka K, Baba T, Shiraga F. Comparison of ICare rebound tonometer with noncontact tonometer in healthy children. *J Glaucoma* 2011; 20: 63-66.
- 80 Lundvall A, Svedberg H, Chen E. Application of the ICare rebound tonometer in healthy infants. *J Glaucoma* 2011; 20: 7-9.
- 81 Flemmons MS, Hsiao YC, Dzau J, et al. Icare rebound tonometry in children with Known and suspected glaucoma. *J AAPOS* 2011; 15: 153-157.
- 82 Dahlmann-Noor AH, Puertas R, Tabasa-Lim S, et al. Comparison of handheld rebound tonometry with Goldman applanation tonometry in children with glaucoma: a cohort study. *BMJ Open* 2013; 3.
- 83 Poostchi A, Mitchell R, Nicholas S, et al. The ICare rebound tonometer: comparisons with Goldman tonometry, and influence of central corneal thickness. *Clin Experiment Ophthalmol* 2009; 37: 687-691.
- 84 Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, et al. Comparison of rebound tonometer and Goldman handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 49-52.
- 85 Lambert SR, Melia M, Buffen AN, et al. Rebound tonometry in children: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2013; 120: 21-27.
- 86 Honig MA, Barraquer J, Perry HD, et al. Forceps and vacuum injuries to the cornea: histopathologic features of twelve cases and review of the literature. *Cornea* 1996; 15: 463-472.
- 87 Gupta V, Jha R, Srinivasan G, et al. Ultrasound biomicroscopic characteristics of the anterior segment in primary congenital glaucoma. *J AAPOS* 2007; 11: 546-550.
- 88 El-Dairi MA, Holgado S, Asrani SG, et al. Correlation between optical coherence tomography and glaucomatous optic nerve head damage in children. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1325-1330.

- 89 Yanni SE, Wang J, Cheng CS, et al. Normative reference ranges for retinal nerve fiber layer, macula, and retinal layer thicknesses in children. *Am J Ophthalmol* 2013; 155: 354-360.
- 90 Ghasia FF, El-Dairi M, Freedman SF, et al. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography measurements in adult and pediatric glaucoma. *J Glaucoma*. 2015; 24: 55-63.
- 91 Srinivasan S, Addepalli U, Rao H et al. Spectral domain optical coherence tomography in children operated for primary congenital glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 162–165.
- 92 Hess DB, Asrani SG, Bhide MG, et al. Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2005; 139: 509-517.
- 93 Sood NN, Aggarwal HC, Kalra BR. Evaluation of surgery for congenital glaucoma. *Indian J Ophthalmol* 1983; 31: 609–611.
- 94 Wygnanski-Jaffe T, Barequet IS. Central corneal thickness in congenital glaucoma. *Cornea* 2006; 25: 923–925.
- 95 Guigou S, Coste R, Denis D. Central Corneal thickness and endothelial cell density in congenital glaucoma. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31: 509–514.
- 96 Thiagalingam S, Jakobiec FA, Chen T, et al. Corneal anomalies in newborn primary congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 241–544.
- 97 Donald MJ, Bryars JH. Causes of loss of vision in congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1980; 98: 1575–1576.
- 98 Kirwan C, O’Keefe M, Lanigan B. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the Reichert Ocular Response Analyzer. *Am J Ophthalmol* 2007; 142: 990-992.
- 99 Gatziofias Z, Labiris G, Stachs O, et al. Biomechanical profile of the cornea in primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 29-34.
- 100 Zareei A, Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH, et al. Intraocular pressure measurement by three different tonometers in primary congenital glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res* 2015; 10: 43–48.
- 101 Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma* 2006; 15: 364–370.
- 102 Maeda-Cubachi T, Chi-Burris k, Simons BD, et al. Comparison of latanoprost and timolol in pediatric glaucoma: a phase 3, 12 week, randomized, double-masked multicenter study. *Ophthalmology* 2011; 118: 2014-2021.

- 103 Maeda-Cubachi T, Chi-Burris k, Simons BD, et al. Impact of Age, Diagnosis, and History of Glaucoma Surgery on Outcomes in Pediatric Patients Treated with Latanoprost. *J Glaucoma* 2013; 22: 614-619.
- 104 Barkan O. A new operation for chronic glaucoma. *Ann di Ottal* 1893; 22: 540-542.
- 105 Beck AD, Lynch MG. 360 degrees trabeculotomy for primary congenital glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1200–1202.
- 106 Mendicino ME, Lynch MG, Drack A, Beck AD, Harbin T, Pollard Z et al. Long-term surgical and visual outcomes in primary congenital glaucoma: 3601 trabeculotomy vs goniotomy. *J AAPOS* 2000; 4: 205–210.
- 107 Gloor BRP. Risks of 360 degree suture trabeculotomy. *Ophthalmologe* 1998; 95: 100–103.
- 108 Maul E, Strozzi L, Munoz C, et al. The outflow pathway in congenital glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 667-673.
- 109 Beauchamp GR, Parks MM. Filtering surgery in children: barriers to success. *Ophthalmol* 1979; 86: 170–180.
- 110 Gressel MG, Heuer DK, Parrish RK. Trabeculectomy in young patients. *Ophthalmol* 1984; 91: 1242–1246.
- 111 Tanimoto SA, Brandt JD. Options in pediatric glaucoma after angle surgery has failed. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17: 132–137.
- 112 Sidoti PA, Belmonte SJ, Liebmann JM, Ritch R. Trabeculectomy with mitomycin-C in the treatment of pediatric glaucomas. *Ophthalmol* 2000; 107: 422–429.
- 113 Wells AP, Cordeiro MF, Bunce CV, Khaw PT. Cystic bleb formation and related complications in limbus vs fornix based conjunctival flaps in pediatric and young adult trabeculectomy with mitomycin C. *Ophthalmol* 2003; 110: 2192–2197.
- 114 Jones E, Clarke J, Khaw PT. Recent advances in trabeculectomy technique. *Curr Opin Ophthalmol* 2005; 16: 107–113.
- 115 Khaw PT, Sarodia U. Achieving the perfect post operative conjunctiva. *Glaucoma Today* 2007; 5: 32–34.
- 116 Beck AD, Freedman S, Kammer J, Jin J. Aqueous shunt devices compared with trabeculectomy with mitomycin C for children in the first two years of life. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 994–1000.
- 117 Hill R, Orhanesian R, Voskanyan L, Malayan A. The Armenian Eye Care Project: surgical outcomes of complicated paediatric glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 673–676.

118 Sherwood MB, Smith MF. Prevention of early hypotony associated with Molteno implants by a new occluding stent technique. *Ophthalmol* 1993; 100: 85–90.

119 Phelan MJ, Higginbotham EJ. Contact transcleral Nd:YAG laser cyclophotocoagulation for the treatment of refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1995; 26: 401–403.

120 Wagle NS, Freedman SF, Buckley EG, Davis JS, Biglan AW. Long term outcome of cyclocryotherapy for refractory pediatric glaucoma. *Ophthalmol* 1998; 105: 1921–1927.

121 Bock CJ, Freedman SF, Buckley EG, Shields MB. Transscleral diode laser cyclophotocoagulation for refractory pediatric glaucomas. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997; 34: 235–239.

122 Kirwan JF, Shah P, Khaw PT. Diode laser cyclophotocoagulation: role in the management of refractory pediatric glaucomas. *Ophthalmol* 2002; 109: 316–323.

123 Mendez- Hernandez C, Arcos-Villegas G, Garcia-Sanchez J. Clinical classification and medical treatment options in childhood glaucoma. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2015; 90: 557-561.

124 Passo MS, Palmer EA, Van Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmol* 1984; 91: 1361–1363.

125 Samant M, Medsinghe A, Nischa KK. Pediatric Glaucoma: Pharmacotherapeutic Options. *Paediatric Drugs* 2016; 18: 209-219.

126 Ott EZ, Mills MD, Arango S, et al. A randomized trial assessing dorzolamide in patients with glaucoma who are younger than 6 years. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1177–1186.

127 Portellos M, Buckley EG, Freedman SF. Topical vs oral carbonic anhydrase inhibitor therapy for pediatric glaucoma. *J AAPOS* 1998; 2: 43–47.

128 Enyedi LB, Freedman SF. Latanoprost for the treatment of pediatric glaucoma. *Surv Ophthalmol* 2002; 47: 129–132.

129 Yang CB, Freedman SF, Myers JS, et al. Use of latanoprost in the treatment of glaucoma associated with Sturge–Weber syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 600–602.

130 Ong T, Chia A, Nischal KK. Latanoprost for the treatment of paediatric glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 1091–1093.

131 Brown SM. Increased iris pigment in a child due to latanoprost. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 1683–1684.

132 Papadopoulos M, Khaw PT. Advances in the management of paediatric glaucoma. *Eye (Lond)* 2007; 21: 1319-1325.

133 Biedner BZ, Rothkoff L. Combined trabeculotomy-trabeculectomy compared with primary trabeculotomy for congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1998; 35: 49-50.

134 Catalano RA, King RA, Calhoun JH, et al. One versus two simultaneous goniotomies as the initial surgical procedure for primary infantile glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1989; 26: 9-13.

135 Bayoumi NH. Deep sclerectomy in pediatric glaucoma filtering surgery. *Eye (Lond)* 2012; 26:1548-1553.

136 Nouredin BN, El-Haibi CP, Cheikha A, et al. Viscocanalostomy versus trabeculotomy ab externo in primary congenital glaucoma: 1-year follow-up of a prospective controlled pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 1281-1285.

137 Senft SH, Tomey KF, Traverso CE. Neodymium-YAG laser goniotomy vs surgical goniotomy. A preliminary study in paired eyes. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 1773-1776.

138 Anderson DR. Discussion of paper by Quigley HA. *Ophthalmology* 1982; 89: 225–226.

139 Ghate D, Wang X. Surgical interventions for primary congenital glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1: CD008213.

140 Fulcher T, Chan J, Lanigan B, et al. Long-term follow up of primary trabeculectomy for infantile glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1996; 80: 499-502.

141 Ozkiris A, Tamcelik N. Long-term results of trabeculectomy with different concentrations of mitomycin C in refractory developmental glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005; 42: 97-102.

142 Mandal AK, Prasad K, Naduvilath TJ. Surgical results and complications of mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory developmental glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999; 30: 473-480.

143 Mandal AK, Walton DS, John T, et al. Mitomycin C-augmented trabeculectomy in refractory congenital glaucoma. *Ophthalmology* 1997; 104: 996-1001.

144 Beck AD, Wilson WR, Lynch MG, et al. Trabeculectomy with adjunctive mitomycin C in pediatric glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1998; 126: 648-657.

145 Al-Hazmi A, Zwaan J, Awad A, et al. Effectiveness and complications of mitomycin C use during pediatric glaucoma surgery. *Ophthalmology* 1998; 105: 1915-1920.

- 146 Azuara-Blanco A, Wilson RP, Spaeth GL, et al. Filtration procedures supplemented with mitomycin C in the management of childhood glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 151-156.
- 147 Lee N, Ma KT, Bae HW et al. Surgical results of trabeculectomy and Ahmed valve implantation following a previous failed trabeculectomy in primary congenital glaucoma patients. *Korean J Ophthalmol* 2015; 29:109-114.
- 148 Luce DA. Determining the in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 156-162.
- 149 Bendschneider D, Tornow RP, Horn FK, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma* 2010; 19: 475-482.
- 150 Delori FC. Reflectometry measurements of the optic disc blood volume. In: Lambrou GN, Greve EL. eds. *Ocular blood flow in glaucoma. Means, methods and measurements*. Berkeley, CA: Kugler and Ghedini 1989: 155-163.
- 151 Sebag J, Feke GT, Delori FC, et al. Anterior optic nerve blood flow in experimental optic atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 1415-22.
- 152 Crittin M, Riva CE. Functional imaging of the human papilla and peripapillary region based on flicker-induced reflectance changes. *Neurosci Lett* 2004; 360: 141-44.
- 153 Mazen M Sinjab. *Corneal Topography in clinical practice (Pentacam System) Basics and clinical interpretation*. Jaypee brothers medical Publishers 2009
- 154 Bourges JL, Alfonsi N, Laliberté JF et al. Average 3-dimensional models for the comparison of Orbscan II and Pentacam pachymetry maps in normal corneas. *Ophthalmology* 2009; 116: 2064-2071.
- 155 Yazıcı AT, Pekel G, Bozkurt E, et.al Measurements of anterior segment parameters using three different non-contact optical devices in keratoconus patients. *Int J Ophthalmol* 2013 18; 6: 521-525.
- 156 Emre S, Doganay S, Yologlu S. Evaluation of anterior segment parameters in keratoconic eyes measured with the Pentacam system. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1708-1712.
- 157 Rosales P, Marcos S. Pentacam Scheimpflug quantitative imaging of the crystalline lens and intraocular lens *J Refract Surg* 2009; 25: 421-428.
- 158 Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
- 159 Medeiros FA, Meira-Freitas D, Lisboa R, et al. Corneal hysteresis as a risk factor for glaucoma progression: a prospective longitudinal study. *Ophthalmology* 2013; 120: 1533-1540.

- 160 De Moraes CV, Hill V, Tello C, et al. Lower corneal hysteresis is associated with more rapid glaucomatous visual field progression. *J Glaucoma* 2012; 21: 209-213.
- 161 Bordon AF, Katsumi O, Hirose T, et al. Tonometry in pediatric patients: a comparative study among Tono-Pen, Perkins and Schiøtz tonometers. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995; 32: 373-377.
- 162 Draeger J, Jessen K, Haselmann G, et al. Clinical and experimental results with non contact tonometry. *Klin Monatsbl Augenheilk* 1995; 167: 27-34.
- 163 Domke N, Hager A, Wiegand W, et al. Intraocular pressure and corneal thickness. A comparison between non-contact tonometry and applanation tonometry. *Ophthalmologe* 2006; 103: 583-587.
- 164 Tonnu PA, Ho T, Newson T, et al. The influence of central corneal thickness and age in intraocular pressure measured by pneumotonometry, non-contact-tonometry, the Tono-Pen XL, and Goldmann applanation tonometry. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 851-854.
- 165 Hager A, Loge K, Füllhas MO, et al. Changes of corneal hysteresis following clear corneal cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 341-346.
- 166 Hager A, Loge K, Schroeder B, et al. Effect of central corneal thickness and corneal hysteresis on tonometry as measured by dynamic contour tonometry as measured by dynamic contour tonometry, ocular response analyser, and Goldmann tonometry in glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2008; 17: 361-365.
- 167 Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of different spectral domain optical coherence tomography scanning areas for glaucoma diagnosis. *Ophthalmology* 2010; 117: 1692-1699.
- 168 Leite MT, Rao HL, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Comparison of the diagnostic accuracies of the Spectralis, Cirrus, and RTVue optical coherence tomography devices in glaucoma. *Ophthalmology* 2011; 118: 1334-1339.
- 169 Gracitelli CP, Abe RY, Medeiros FA. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis. *Open Ophthalmol J* 2015; 9: 68-77.
- 170 Park SB, Sung KR, Kang SY, et al. Comparison of glaucoma diagnostic capabilities of cirrus HD and stratus optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1603-1609.
- 171 Kim JS, Ishikawa H, Gabriele ML, et al. Retinal nerve fiber layer thickness measurement comparability between time domain optical coherence tomography (OCT) and spectral domain OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 896-902.
- 172 Leung CK, Lam S, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2010; 117: 1684-1691.

- 173 Wang X, Li S, Fu J, et al. Comparative study of retinal nerve fibre layer measurement by RTVue OCT and GDx VCC. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 509-513.
- 174 Lu AT, Wang M, Varma R, et al. Combining nerve fiber layer parameters to optimize glaucoma diagnosis with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008; 115:1352-1357.
- 175 Mwanza JC, Chang RT, Budenz DL, et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 5724–5730.
- 176 Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 217–222.
- 177 Gonzalez de la Rosa M, Gonzalez-Hernandez M, Sigut J, et al. Measuring hemoglobin levels in the Optic Nerve Head: comparisons with other structural and functional parameters of glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 1: 482–488.
- 178 Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, et al. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 2000; 214: 115–18.
- 179 Roberts TV, Hodge C, Graham SL, et al. Prevalence of nocturnal oxygen desaturation and self-reported sleep-disordered breathing in glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18: 114–18.
- 180 Bambo MP, Garcia-Martin E, Perez-Olivan S, et al. Diagnostic ability of a new method for measuring haemoglobin levels in the optic nerve head in multiple sclerosis patients. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1543-1548.
- 181 Loffler KU. Iris melanocytes on the posterior corneal surface in congenital glaucoma: a clinicopathological case report. *Cornea* 1991; 10: 70-74.
- 182 Thiagalingam S, Jakobiec FA, Chen T, et al. Corneal anomalies in newborn primary congenital glaucoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2009; 46: 241-244.
- 183 Klyce SD, Beurman RW. Structure and function of the cornea. In: Kaufman HE, Barron BA, McDonald MB, eds. *The Cornea*. Boston: Butterworth-Heinemann 1998:1-50.
- 184 Kupfer C, Kaiser-Kupfer MI. Observations on the development of the anterior chamber angle with reference to the pathogenesis of congenital glaucomas. *Am J Ophthalmol* 1979; 88: 424-426.
- 185 Spencer WH, Ferguson WJ Jr, Shaffer RN, Fine M. Late degenerative changes in the cornea following breaks in Descemet's membrane. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1966; 70: 973-983.
- 186 Kirwan C, O'Keefe M, Lanigan B, et al. Corneal hysteresis and intraocular pressure measurement in children using the reichert ocular response analyzer. *Am J Ophthalmol*

2007; 144: 642.

187 Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, et al. In vivo confocal microscopy in primary congenital glaucoma with megalocornea. *J Glaucoma* 2002; 11: 83–89.

188 Wygnanski-Jaffe T, Barequet IS. Central corneal thickness in congenital glaucoma. *Cornea* 2006; 25: 923–925.

189 Tong L, Saw SM, Siak JK, et al. Corneal thickness determination and correlates in Singaporean schoolchildren. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 4004–4009.

190 Mendes MH, Sakata L, Betinjane AJ. Central corneal thickness and its correlations with other ocular biometric data in patients with congenital glaucoma. *Arq Bras Oftalmol* 2011; 74: 85-87.

191 Patil B, Tandon R, Sharma N, et al. Corneal changes in childhood glaucoma. *Ophthalmology* 2015; 122: 87-92.

192 Perucho- González L, Martínez de la Casa JM, Morales- Fernández L, et al. Intraocular pressure and biomechanical corneal properties measure by ocular response analyser in patients with primary congenital glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2016; 94: 293-297.

193 Hussnain SA, Alsberge JB, Ehrlich JR, et al. Change in corneal hysteresis over time in normal, glaucomatous and diabetic eyes. *Acta Ophthalmol* 2015; 93: 627-630.

194 Shin J, Lee JW, Kim EA & Caprioli J (2015): The effect of corneal biomechanical properties on rebound tonometer in patients with normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* 159: 144–154.

195 Kotecha A. What biomechanical properties of the cornea are relevant for the clinician? *Surv Ophthalmol* 2007; 52: 109-114.

196 Glass DH, Roberts CJ, Litsky AS, et al. A viscoelastic biomechanical model of the cornea describing the effect of viscosity and elasticity on hysteresis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 3919–3926.

197 Mastropasqua L, Carpineto P, Ciancaglini M, et al. In vivo confocal microscopy in primary congenital glaucoma with megalocornea. *J Glaucoma* 2002; 11: 83–89.

198 Gibralter R, Jakobiec FA. Supravital and vital staining of diseased corneal endothelium in whole-mount preparations. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1308-1312.

199 Flick RP, Sprung J, Harrison TE, et al. Perioperative cardiac arrests in children between 1988 and 2005 at a tertiary referral center: a study of 92,881 patients. *Anesthesiology* 2007; 106: 226-237.

200 DiMaggio C, Sun LS, Li G. Early childhood exposure to anesthesia and risk of developmental and behavioral disorders in a sibling birth cohort. *Anesth Analg* 2011; 113: 1143-51.

- 201 Sun L. Early childhood general anaesthesia exposure and neurocognitive development. *Br J Anaesth* 2010; 105: 61-68.
- 202 McCann ME, Soriano SG. Is anesthesia bad for the newborn brain? *Anesthesiol Clin* 2009; 27: 269-84.
- 203 Ortiz D, Piñero D, Shabayek MH, et al. Corneal biomechanical properties in normal, postlaser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 1371–1375.
- 204 Touboul D, Roberts C, Kérautret J, Garra C, et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal central Pachymetry. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 616–622.
- 205 Zhu B-D, Li S-M, Li H, et al. Anyang Childhood Eye Study Group. Retinal nerve fiber layer thickness in a population of 12-year-old children in central China measured by iVue-100 spectral-domain optical coherence tomography: the Anyang Childhood Eye Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;5 4: 8104–8111.
- 206 Kang MT, Li SM, Li H, et al. Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and its Association with Refractive error in Chinese Children: The Anyang Childhood Eye Study. *Clin Experiment Ophthalmol* 2016; 15.

